

## Experiencia cubana en la terapia de reemplazo enzimático en la Enfermedad de Gaucher

### Cuban experience in enzymatic replacement therapy in Gaucher disease

Dra. Kalia Lavaut Sánchez<sup>I</sup>, Dra. Raquel Fernández Nodarse<sup>II</sup>, Dr. Pablo Leal Modroña<sup>I</sup>, Dr. Alejandro González Otero<sup>I</sup>, Dr. Alberto Arencibia Núñez<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Gaucher es un desorden hereditario del metabolismo de los esfingolípidos con un patrón de herencia autosómico recesivo, determinada por una deficiencia de la actividad de la enzima betaglucoocerebrosidasa, lo cual condiciona la acumulación de material glucolipídico no degradado en los lisosomas de los macrófagos que causa las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El gen está mapeado en el cromosoma 1q21 y se han descrito más de 350 mutaciones. Se clasifica clásicamente en tres tipos: *tipo 1* (no neuropático), el más frecuente; *tipo 2* (neuropático agudo), y *tipo 3* (neuropático subagudo), aunque presenta gran variabilidad clínica. Se caracteriza por esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, alteraciones esqueléticas y en ocasiones manifestaciones neurológicas.

**Objetivo:** evaluar los resultados de la aplicación de imiglucerasa (Cerezyme®) en siete pacientes con enfermedad de Gaucher.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo para evaluar el comportamiento de variables clínicas, hematológicas y ultrasonográficas de siete pacientes en edad pediátrica y adulta (tres con enfermedad tipo 1, cuatro con tipo 3) y su respuesta al año y cinco años de tratamiento sustitutivo enzimático con imiglucerasa.

**Resultados:** en todos los pacientes se comprobó aumento de cifras de hemoglobina, elevación del número de plaquetas y reducción de la hepatoesplenomegalia. Los pacientes con tipo 3 mantuvieron la afectación neurológica. No se reportaron reacciones adversas al medicamento.

**Conclusiones:** la terapia enzimática con imiglucerasa es decisiva para cambiar la historia natural de la enfermedad, reduce la morbilidad y mejora la calidad de vida de los pacientes, con lo que se obtienen mejores resultados con su comienzo en edad pediátrica.

**Palabras clave:** enfermedad de Gaucher, tratamiento sustitutivo enzimático, imiglucerasa.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Gaucher disease is an inherited disorder of sphingolipid metabolism with autosomal recessive inheritance pattern, determined by the deficiency of the enzyme betaglucocerebrosidase activity, which determines the accumulation of glycolipid material degraded by the lysosomes of macrophages, resulting in the clinical manifestations of the disease. The gene is mapped on chromosome 1q21 and more than 350 mutations have been described. It is classically classified into three types: type 1 (non-neuronopathic, the most common form; type 2 (acute neuronopathic) and type 3 (subacute neuronopathic), although the phenotypic expression is extremely variable. It is characterized by splenomegaly, hepatomegaly, anemia, thrombocytopenia, bone involvement skeletal abnormalities due to bone involvement and sometimes neurological manifestations.

**Objectives:** to evaluate the results of the application of imiglucerase in seven patients with Gaucher disease.

**Methods:** a descriptive study was performed to evaluate the behavior of clinical, hematological and ultrasonographic variables of seven patients in the pediatric and adult ages (three patients with type 1 disease, four patients with type 3) and their response after one and five years of enzyme replacement therapy with imiglucerase.

**Results:** in all patients, increased hemoglobin and number of platelets, and reduced hepatosplenomegaly were found. Patients with type 3 form maintain their neurological involvement without changes. No adverse effects to therapy were observed.

**Conclusions:** the enzyme therapy with imiglucerase (Cerezyme®) reduces the morbidity and improves quality of life of affected persons, yielding better results if started during childhood.

**Keywords:** Gaucher disease, enzymatic replacement therapy, imiglucerasa.

---

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) se produce debido a mutaciones en el gen que codifica para la enzima betaglucocerebrosidasa, su deficiencia provoca el acúmulo de glucocerebrósido en las células reticuloendoteliales, fundamentalmente en bazo,

---

hígado y médula ósea. La herencia es autosómica recesiva y se clasifica clásicamente en tres tipos: tipo 1 (no neuropático), que es el más frecuente; tipo 2 (neuropático agudo) y tipo 3 (neuropático subagudo), aunque presenta gran variabilidad clínica. En la actualidad se describe la enfermedad con un espectro continuo que abarcaría desde pacientes escasamente sintomáticos hasta las formas neurológicas.<sup>1,2</sup> La variabilidad de las manifestaciones clínicas pudiera explicarse por el gran número de mutaciones, pero se ha observado que pacientes con el mismo genotipo presentan variabilidad fenotípica, lo cual puede estar dado por influencia de factores epigenéticos, defectos en proteínas activadoras o en el propio mecanismo de acción de la enzima.<sup>3</sup>

El pronóstico y curso clínico de la EG cambió radicalmente desde la aparición de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que consiste en administrar periódicamente una enzima activa al paciente con una deficiencia enzimática para sustituir la deficitaria y corregir así el defecto. Las proteínas enzimáticas lisosomales tienen puntos de glicosilación (cadenas de azúcares o glicanos que son reconocidos por unos receptores específicos de manosa-6- fosfato o Man-6-P) situados en la superficie celular. Estas enzimas glicosiladas penetran en la célula por endocitosis (proceso de invaginación de la membrana que acaba dando lugar a un endosoma) y pasan al lisosoma, donde hidrolizan las grandes moléculas. Cuando existe un defecto de una de las enzimas lisosomales se acumulan estas grandes moléculas dentro del lisosoma, lo que causa las enfermedades de depósito lisosomal. Al administrar enzimas terapéuticas debidamente glicosiladas, estas penetran en la célula de igual forma que las enzimas endógenas originales, pasan al lisosoma y degradan en él las sustancias de depósito acumuladas.<sup>4</sup>

La TRE en la enfermedad de Gaucher surgió en la década de 1990, inicialmente en la forma semisintética de la enzima glucocerebrosidasa obtenida de placenta humana, manipulada para potenciar el reconocimiento de la molécula y facilitar su incorporación al macrófago vía receptores manosa. Actualmente, la forma recombinante de la glucocerebrosidasa, la imiglucerasa (Cerezyme®), es producida por ingeniería genética en células ováricas de hámster chino.<sup>2, 5</sup>

El objetivo principal del trabajo fue evaluar la respuesta a la TRE en siete pacientes cubanos con enfermedad de Gaucher tipos 1 y 3.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo para evaluar el comportamiento de variables clínicas, hematológicas y ultrasonográficas de siete pacientes, de ellos, 5 en edad pediátrica y 2 adultos, y su respuesta al año y a los cinco años de TRE con imiglucerasa (Cerezyme®). En cada caso se estudiaron las cifras de hemoglobina, plaquetas, tamaño del bazo e hígado por ultrasonido.

Los resultados se evaluaron en porcentajes y se utilizaron para este estudio las cifras recogidas en las historias clínicas del Instituto de Hematología e Inmunología, sin revelar datos personales de los participantes.

## RESULTADOS

Se presentan siete pacientes: tres del sexo femenino y cuatro del masculino, en las edades comprendidas entre los 4 y 52 años. De ellos, 3 con EG tipo1 y 4 con tipo 3. Las mutaciones más frecuentes son la N370S y L444P (tabla 1).

**Tabla1.** Características de los pacientes tratados con terapia de reemplazo enzimático (TRE)

Pacientes	Edad (años)	Sexo	Años de TRE	Genotipo	Tipo
1	13	F	7	N370S/I403T	I
2	9	M	7	L444P/L444P	III
3	10	M	7	L444P/L444P	III
4	4	M	2	L444P/L444P	III
5	17	F	14	L444P/ ¿	III
6	31	F	12	N370S/N370S	I
7	52	M	12	N370S/L444P	I

En la [figura](#) se muestra el comportamiento de variables hematológicas antes, después de 1 año y a los 5 años de tratamiento. El 100 % de los pacientes presentaban anemia antes del tratamiento; luego de un año con la terapia todos alcanzaron y mantuvieron cifras normales de hemoglobina. El conteo plaquetario se evaluó tras igual período; la mayoría de los pacientes presentaban cifras de  $150 \times 10^9/L$  o trombocitopenia en el momento de comenzar el tratamiento, y ascendieron tras 1 año de administración de la imiglucerasa, excepto el paciente 7 que se mantiene con cifras plaquetarias en el límite inferior. En un paciente solo se tenían los datos al año de tratamiento por no haber alcanzado el período de 5 años al momento del estudio.

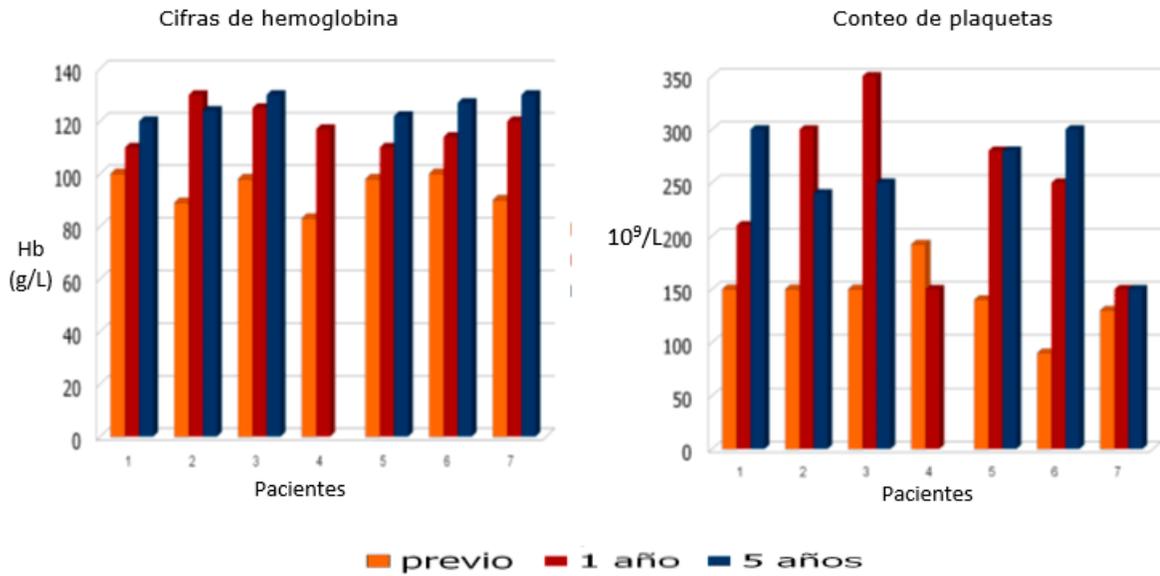


Fig. Comportamiento de variables hematológicas.

La evolución del tamaño esplénico y hepático se muestra en la tabla 2. En todos los casos se comprobó esplenomegalia previa al tratamiento; luego de 1 año hubo respuesta favorable con disminución del tamaño del bazo en el 100 % de los pacientes. Igual respuesta se obtuvo en el tamaño del hígado.

**Tabla 2.** Evaluación del tamaño del bazo e hígado

PACIENTES	BAZO (cm)			HÍGADO (cm)		
	Previo	1 año	5 años	Previo	1 año	5 años
1	Accesorio 6,3	4	3	+ 5	+ 2	normal
2	masiva	6	6,5	+ 5	+ 2	normal
3	13	9	9,3	normal	normal	normal
4	masiva	6,9	-	+ 4	+ 2	-
5	masiva	9	10,5	+ 3	normal	normal
6	15	11,5	12	+ 4	normal	normal
7	15	12	13	+ 4	normal	normal

Nota: Las medidas del bazo e hígado se realizaron por ultrasonido.

No se presentaron reacciones adversas al medicamento en ninguno de los casos.

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con el tipo 3 de la enfermedad se mantuvieron a pesar del tratamiento.

## DISCUSIÓN

La EG se caracteriza por una gran heterogeneidad clínica y molecular, se describen más de 350 mutaciones; las más frecuentes encontradas fueron la N370S y la L444P, lo que se corresponde con otros reportes en la literatura <sup>(6-8)</sup>.

Desde su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1991, la TRE modificó el fenotipo de la EG. La dosis inicial de imiglucerasa debe ser determinada de una manera individual, según la gravedad de la enfermedad y su progresión, de acuerdo con la evaluación clínica, de laboratorio, radiológica y de la calidad de vida. El ajuste de la dosis de mantenimiento se realiza de forma individual y se disminuye o aumenta según el logro de las metas terapéuticas evaluadas.<sup>9,10</sup>

Las metas terapéuticas (MT) a tener en cuenta son:

- Evaluación de la anemia
- Evaluación de la trombocitopenia
- Compromiso óseo
  
- Evaluación de la hepatomegalia
- Evaluación de la esplenomegalia
- Crecimiento y desarrollo
- Compromiso pulmonar
- Salud funcional y bienestar.

En el estudio, en las metas terapéuticas evaluadas como anemia, trombocitopenia, tamaño de bazo e hígado, se encontró que el 100 % de los pacientes alcanzaron los objetivos terapéuticos, lo que demuestra una alta eficacia de la terapia en el control y evolución de la enfermedad. Estos resultados coinciden con otros estudios.<sup>11,12</sup>

Las reacciones adversas graves con la administración de imiglucerasa son poco frecuentes; las reacciones agudas de hipersensibilidad son extremadamente raras. Se reporta que alrededor del 5 % de los pacientes experimentan síntomas como prurito, erupción cutánea y ocasionalmente laringoespasma, que ceden con la administración de antihistamínicos y esteroides.<sup>13,14</sup> En los pacientes evaluados no se reportaron reacciones adversas al medicamento.

Entre los objetivos no alcanzados del TRE se encuentran las limitaciones para la distribución de la enzima en determinados tejidos, como el pulmonar y el sistema nervioso central, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica<sup>15</sup>. En los pacientes con EG tipo 3 evaluados se mantuvieron las manifestaciones neurológicas como estrabismo, epilepsia y retraso del desarrollo psicomotor.

Es indispensable, una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad, comenzar con el tratamiento. Los niños y adultos de alto riesgo deben recibir una dosis inicial de 60 U/kg cada dos semanas, con ajuste posterior de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las MT; los adultos de riesgo bajo comenzarán con dosis inicial de 30 U/kg cada dos semanas con igual ajuste de dosis<sup>9</sup>. Los pacientes deberán continuar la terapia de por vida para mantener las mejorías clínicas obtenidas y su interrupción prolongada. Fundamentalmente en niños se asocia a recaídas de la enfermedad y mayor afectación ósea.<sup>16</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004 Sep- Oct; 83(1-2):6-15.
2. Giraldo Castellano P. Pasado, presente y futuro de la enfermedad de Gaucher En: Giraldo P, Pocoví M, Roca M, eds. La afectación ósea en la enfermedad de Gaucher. Aragón: Fundación Española para el estudio y la terapéutica de la enfermedad de Gucher; 2009. p. 15-20
3. Liou B, Kazimierczuk A, Zhang M, Scott CR, Hegde RS, Grabowski GA. Analyses of variant acid betaglucosidases: effects of Gaucher disease mutations. *J Biol Chem* 2006 Feb;281(7):4242-53.
4. Serrano M, Vilaseca MA. Opciones terapéuticas actuales (III/ V) Terapia sustitutiva enzimática. (09/12). 2012. (Visitado: Mayo 25, 2014). Disponible en: <http://www.guiametabolica.org/noticia-articulo/opciones-terapeuticas-actuales-iiiv-terapia-enzimatica-sustitutiva>
5. Tekoah Y, Tzaban S, Kizhner T, Hainrichson M, Gantman A, Golembo M, et al. Glycosylation and functionality of Recombinant  $\beta$  Glucocerebrosidasa from various production systems. *Biosci Rep*. 2013;33(5):e00071. doi: 10.1042/BSR20130081.
6. Pocoví Mieras M. Genética de la enfermedad de Gaucher. Relación con la enfermedad ósea. En: Giraldo P, Pocoví M, Roca M, eds. La afectación ósea en la enfermedad de Gaucher; 2009. p.100-18.
7. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGrawHill; 2001. p.3635-68.
8. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:13-18

9. Franco- Onelas S. Consenso mexicano de enfermedad de Gaucher. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010 Mar-Apr;48(2):167-86.
10. Graboowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non- neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr. 2004 Feb;163(2):58-66
11. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodony EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1208 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002 Aug; 113(2):112-9
12. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. J Inherit Metab Dis. 2013 May;36(3):543-53
13. Cassinerio E, Graziadei G, Poggiali E. Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. Eur J Intern Med. 2014 Feb;25(2):117-24.
14. Martins AM, Ribeiro E, Porta G, Coelho J, Semionato J, Dudeque MA, et al. Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease. J Pediatr. 2009 Oct;155(4):10-8
15. Nagral A. Gaucher Disease. J Clin Experimental Hepatol, 2014 March;4(1):37-50.
16. Drelichman G, Ponce E, Basack N, Frigeiro D, Aversa L, Graciela E, et al. Clinical consequences of interrupting Enzyme Replacement Therapy in children with Type 1 Gaucher disease. J Pediatrics. 2007 Aug;151(2):197-201.

Recibido: Julio 30, 2014.

Aceptado: Septiembre 4, 2014.

*Dra. Kalia Lavaut Sánchez.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)