

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-461-11**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

E75 Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I **ISBN en trámite**

DEFINICIÓN

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo de los glucoesfingolípidos producido por la actividad deficiente o ausencia de la enzima lisosomal β -glucocerebrosidasa. La mutación del gen que codifica a la β -glucocerebrosidasa ocasiona deficiencia de la enzima que es responsable del catabolismo de la glucosilceramida, esta alteración produce acumulación de glucoesfingolípidos (en forma predominante glicosilceramida) en el organismo.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. En los pacientes que presenten alteraciones hematológicas, viscerales y eventualmente óseas sin diagnóstico preciso, se debe considerar la posibilidad de enfermedad de Gaucher tipo I.
2. Las manifestaciones clínicas frecuentes de la enfermedad de Gaucher tipo I son:
 - Astenia
 - Adinamia
 - Sangrado espontáneo nasal, gingival, petequias o equimosis
 - Hipermenorrea
 - Sensación de plenitud, distensión o dolor abdominal
 - Crisis óseas: episodios de fiebre y dolor óseo
 - Palidez de mucosas y tegumentos
 - Hepatomegalia
 - Esplenomegalia
 - Fracturas patológicas
 - Retraso en el crecimiento pondo estatural
 - Anemia
 - Plaquetopenia
 -

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

1. El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se sospecha con base a los datos clínicos pero requiere confirmación mediante el análisis de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa.

2. En pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher tipo I se recomienda iniciar el abordaje de estudio con la determinación enzimática de β -glucocerebrosidasa en muestra de sangre en papel filtro, en caso de detectar disminución de la actividad, se deberá realizar la determinación enzimática en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos.
3. Para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Gaucher tipo I se debe determinar la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivo de fibroblastos. La ausencia o disminución de la actividad por debajo del 15% confirma el diagnóstico.
4. El análisis de la mutación del gen de la β -glucocerebrosidasa se recomienda en los siguientes casos:
 - Todos los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo I
 - Hermanos de pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo I (para establecer el estado de portador de la enfermedad)

EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO (Tabla 1)

- 1) Todos los pacientes con diagnóstico de certeza enfermedad de Gaucher tipo I requieren valoración inicial de los siguientes aparatos y sistemas:
 - Hematopoyético
 - Visceral
 - Óseo
 - Cardiológico (identificar presión pulmonar arterial elevada)
 - Neurológico
- 2) Tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I que reciben terapia de reemplazo enzimático como aquellos que no la han requerido, ameritan seguimiento clínico y evaluación paraclínica periódica de acuerdo a lo señalado en la tabla 1.
- 3) Es recomendable realizar determinación de los niveles de quitotriosidasa en la evaluación inicial y durante el seguimiento del paciente con enfermedad de Gaucher, sin embargo, en caso de no tener disponible el estudio, tanto la evaluación inicial como la vigilancia y el seguimiento deberán basarse en el resto de parámetros señalados en la tabla 1.

CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE)

- A) No existen datos estandarizados a nivel mundial para decidir el inicio de TRE. Con base a la literatura analizada el grupo que elaboró la presente guía recomienda indicar TRE en los niños y adultos con enfermedad de Gaucher tipo I cuando se cumpla con los criterios 1 y 2:

1. Diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I mediante la determinación de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivo de fibroblastos.
2. Una o más de las siguientes manifestaciones:
 - a) Hemoglobina ≥ 2.0 gr/dl por abajo del límite normal para la edad y sexo en al menos 2 mediciones realizadas con un mes de diferencia y que se hayan excluido otras causas de anemia
 - b) Plaquetas menores de $100\,000$ mm³ en al menos 2 mediciones realizadas con un mes de diferencia
 - c) Hígado ≥ 1.25 veces de incremento en el tamaño normal (por tomografía computarizada)
 - d) Bazo de ≥ 10 veces de incremento en el tamaño normal (por tomografía computarizada)
 - e) Esplenectomía previa
 - f) Enfermedad ósea demostrada por cualquiera de las siguientes alteraciones: necrosis avascular, enfermedad lítica, fractura patológica, falla de la remodelación ósea, infiltración medular, osteopenia u osteoesclerosis
 - g) Afección pulmonar
 - h) Niños asintomáticos que tengan el antecedente de hermanos con enfermedad grave o progresiva
 - i) Niños con retardo en crecimiento pondero estatural en un periodo de 6-12 meses no atribuible a otras causas
 - j) Diagnóstico molecular de genotipos homocigotos para N370S y 1226G. Este criterio no incluye pacientes asintomáticos.
- B) El paciente con enfermedad de Gaucher tipo I que en la evaluación inicial no presentó criterios para recibir TRE deberá vigilarse de acuerdo al programa señalado previamente (tabla 1), en caso de que en algún momento de la evolución cumpla con dichos criterios, se valorará inicio de la TRE.

DOSIS INICIAL Y AJUSTE DE TRE

1. Tanto en niños como en adultos con enfermedad de Gaucher tipo I que requieren TRE se debe iniciar con Imiglucerasa 60 UI/kg cada 2 semanas.
2. Se recomienda no exceder la dosis máxima de 60 UI/kg de la TRE.
3. Se debe revisar al paciente anualmente para valorar los objetivos terapéuticos:
 - Niños: si se cumplen los objetivos terapéuticos se debe mantener la dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas hasta que finalice el crecimiento pondero estatural (cierre de núcleos de crecimiento)
 - Adultos: si se cumplen los objetivos terapéuticos se determinará si es posible reducir la dosis de TRE al 50%
 - Niños y adultos: si no se cumplen los objetivos terapéuticos se debe continuar con la misma dosis y revalorar el caso por el servicio de hematología (adultos) o hematología pediátrica (niños) del tercer nivel de atención

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

1. Los objetivos terapéuticos recomendados para el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I que recibe TRE son:
 - a) Anemia : incremento del nivel de hemoglobina en los primeros 12-24 meses a:
 - 11 g/dl en mujeres y niños
 - 12 g/dl para hombres > 12 años
 - b) Trombocitopenia:
 - Pacientes esplenectomizados: normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento
 - Pacientes con bazo intacto: incremento del recuento plaquetario 1.5 a 2 veces del reporte basal en el primer año y aproximación al nivel normal a partir del segundo año de tratamiento
 - c) Hepatomegalia: reducción en el tamaño del hígado en un 20% - 30% antes de 2 años de tratamiento y entre el 30% y 50% antes de 5 años
 - d) Esplenomegalia: reducción en el tamaño del bazo en un 30% - 50% antes de 1 año de tratamiento y entre el 50% -60% antes de 5 años
 - e) Alteraciones óseas:
 - Disminución o eliminación del dolor óseo en los primeros 3 meses
 - Mejoría de la mineralización ósea valorado a través de resonancia magnética de columna y fémures después de un año de TRE

SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

1. La TRE se debe suspender bajo las siguientes circunstancias:
 - a. Efectos adversos intolerables de la TRE
 - b. Enfermedades intercurrentes en donde se afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtiene beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE
 - c. A solicitud del paciente adulto en pleno uso de sus facultades mentales

REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

1. Se debe referir al servicio de hematología (adultos) o hematología pediátrica (niños) del tercer nivel de atención a todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher tipo I. En tercer nivel se realizarán los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no TRE y se especificará la dosis enzimática en caso de que la amerite.
2. Los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo I se enviarán a segundo nivel de atención para recibir tratamiento integral, seguimiento y vigilancia (tanto los pacientes que ameritaron TRE como los que no la requirieron).
3. Si los pacientes que en su evaluación inicial no requirieron TRE presentan criterios para recibirla durante el seguimiento, se referirán a tercer nivel de atención. En tercer nivel se definirá la

necesidad de iniciar o no la TRE así como la dosis de la enzima.

- Para evaluar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, el paciente con TRE deberá referirse anualmente al servicio de hematología (adultos) o hematología pediátrica (niños) del tercer nivel de atención,. Deberá enviarse con todos los estudios señalados en el seguimiento.

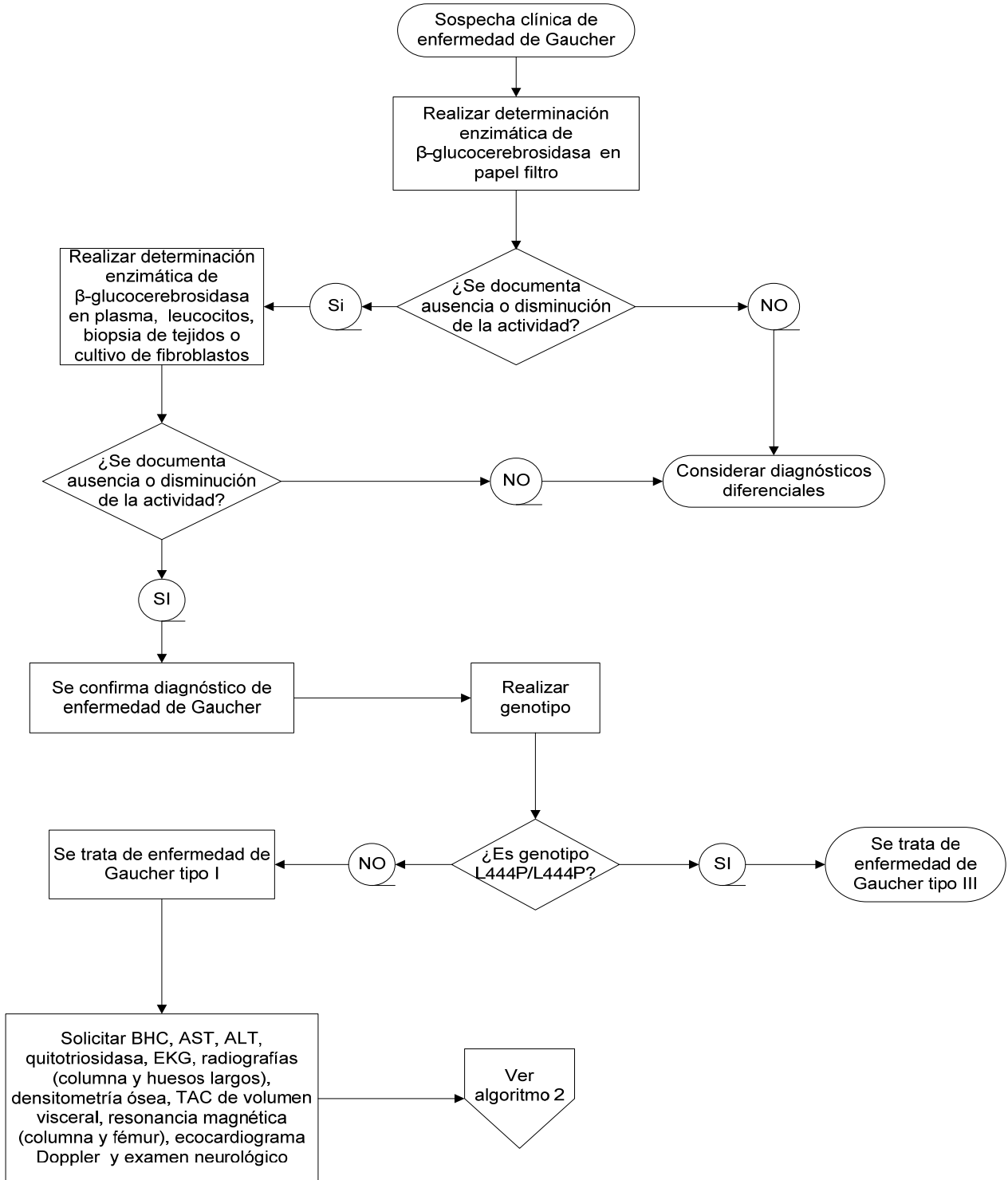
ESCALAS

Tabla 1. Evaluación basal y seguimiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I en niños y adultos

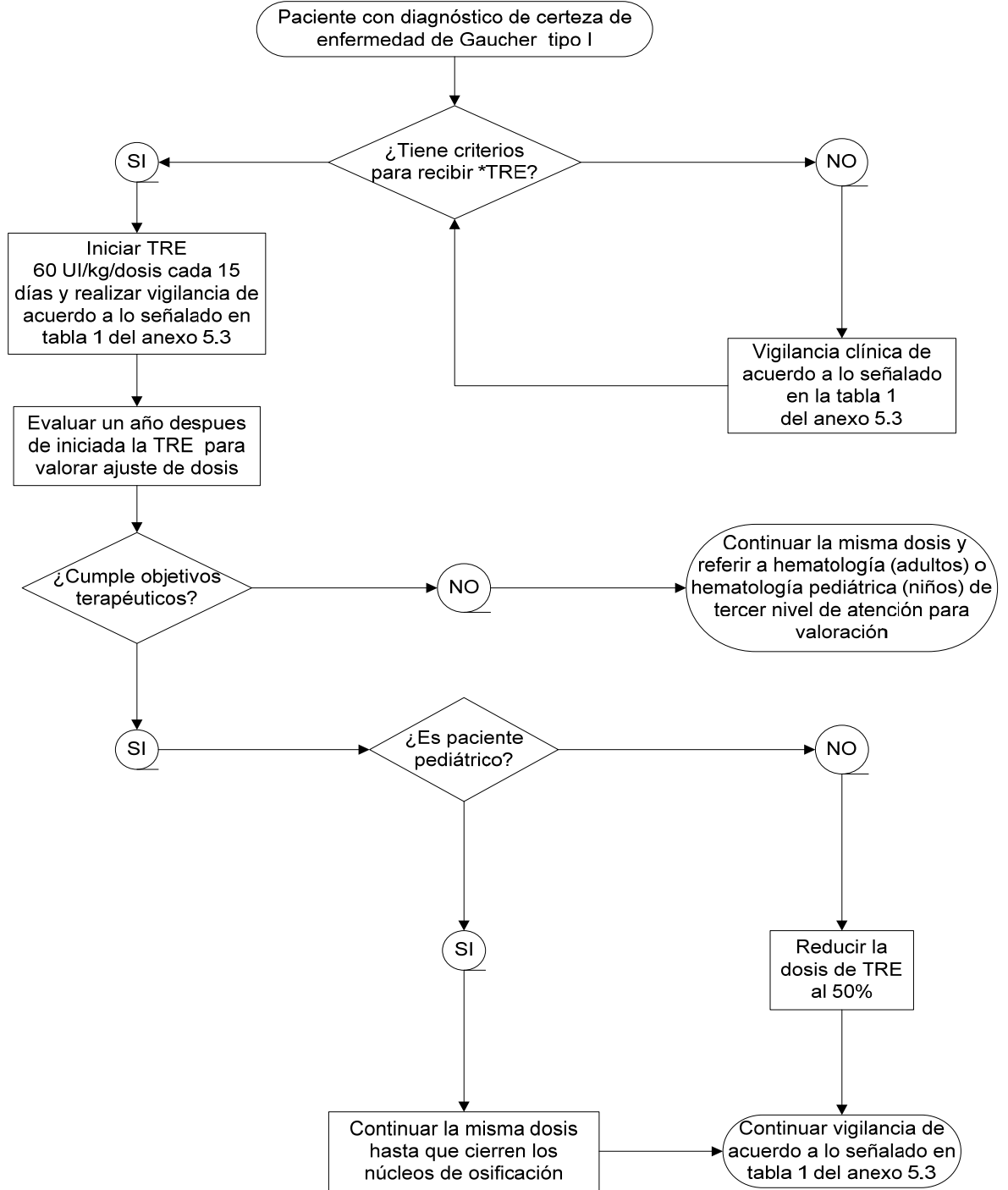
	Evaluación basal	Pacientes sin TRE		Pacientes con TRE			
		Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Sin alcanzar los objetivos terapéuticos		Objetivos alcanzados	Cambios dosis o con problemas clínicos
				Cada 3 meses	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	
Examen físico	X	X(cada 6 meses)		X		X	X
Hemoglobina y plaquetas	X	X(cada 6 meses)		X		X	X
AST, ALT	X	X(cada 6 meses)		X		X	X
Quitotriosidasa	X	X		X		X	X
EKG y ecocardiograma Doppler	X	X			X	X	
Radiografía simple de columna y huesos largos	X		X		X	X	X
Densitometría ósea	X		X		X	X(24 meses)	X
TAC volumen visceral de hígado y bazo	X		X		X	X	X
Resonancia Magnética de columna y fémur	X		X(24 meses)		X	X	X
Examen neurológico	X	X			X	X	X

DIAGRAMAS DE FLUJO

1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I



2. TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I



*Terapia de reemplazo enzimático