

**GOBIERNO
FEDERAL**



SALUD

SEDENA

SEMAR

**Guía de Referencia
Rápida**

**Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de
Gaucher Neuronopática**

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-542-12**

**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 Neuronopática

DEFINICIÓN

1. 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.
2. La enfermedad de Gaucher Neuronopática, puede definirse como la presencia de afección neurológica en un paciente con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher, en donde no existe otra causa para los síntomas y signos neurológicos más que la propia enfermedad de Gaucher, esta entidad se clasifica en tipo II (aguda) y tipo III (crónica).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. Se recomienda que en los pacientes con alteraciones hematológicas, viscerales, óseas y neurológicas se considere la posibilidad de enfermedad de Gaucher neuronopática (ver escalas, cuadro I y II).

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

1. Es importante realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad de Gaucher, para prevenir las complicaciones irreversibles o el retraso en el crecimiento, debido a las implicaciones en de la calidad de vida.
2. En pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher neuronopática, es recomendable 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 establecer el diagnóstico de certeza mediante 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 neuronopática se debe determinar la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos. El diagnóstico se confirma cuando, en un paciente con manifestaciones clínicas neurológicas asociadas a la enfermedad de Gaucher, se documenta la ausencia o disminución de la actividad enzimática por debajo del 15%.

4. Se recomienda realizar análisis de la mutación del gen de la β -glucocerebrosidasa en los siguientes casos:
 - Pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher neuronopática.
 - Hermanos de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática

EVALUACION INICIAL Y SEGUIMIENTO

1. En todos los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática se recomienda realizar la siguiente evaluación neurológica basal:
 - A) Examen clínico
 - Examen neurológico
 - Examen de movimientos oculares
 - Oftalmoscopia
 - Evaluación de la audición periférica
 - B) Estudio de imagen cerebral : tomografía computarizada o resonancia magnética de cráneo
 - C) Neurofisiología: electroencefalograma, pruebas vestibulares y potenciales evocados
 - D) Evaluación neuropsicométrica que incluya pruebas de coeficiente intelectual, atención, memoria y apraxias

2. El seguimiento neurológico recomendado es:
 - A) Examen clínico
 - Examen neurológico cada 3 meses durante 1 año y posteriormente cada 6 meses, En adolescentes y pacientes adultos que se encuentran estables, puede ser suficiente la evaluación neurológica anual
 - Si se consideró que el examen de movimientos oculares fue normal en la evaluación inicial (lo cual ocurre con frecuencia en niños muy pequeños o gravemente enfermos) puede repetirse. En caso de alteración evaluarlo cada 6 meses.
 - Evaluación neuro oftalmológica adicional: solamente si está indicado clínicamente, por ejemplo desarrollo de parálisis del sexto par craneal
 - Evaluación de la audición periférica : cada 12 meses
 - B) Estudio de imagen cerebral : solo si está clínicamente indicado
 - C) Neurofisiología:
 - Electroencefalograma solo si está clínicamente indicado
 - Velocidad de conducción nerviosa: solo si está clínicamente indicado
 - D) Evaluación neuropsicométrica: cada 12 meses

3. Además de la evaluación y seguimiento neurológico, los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática, requieren una valoración inicial de los sistemas hematopoyético, visceral, óseo y cardiológico, así como determinación de los niveles séricos de quitotriosidasa. Tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática que reciben terapia de remplazo enzimático (TRE) como aquellos que no la han requerido, necesitan seguimiento clínico y evaluación para clínica periódica (ver escalas, tabla 1 y 2).

4. Realizar evaluación cardiovascular en todos los pacientes con enfermedad de Gaucher

neuronopática. Solicitar electrocardiograma (EKG) y ecocardiograma Doppler para identificar presión pulmonar arterial elevada.

5. En caso de no tener disponible el estudio de quitotriosidasa, la evaluación inicial, la vigilancia y el seguimiento del paciente deberán basarse en los datos clínicos y los estudios señalados en las tablas 1 y 2 (escalas).

CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA DE REPLAZO ENZIMÁTICO

No existen datos estandarizados a nivel mundial para decidir el inicio de TRE. Con base a la literatura analizada el grupo que elabora la presente guía recomienda indicar TRE en los niños y adultos con enfermedad de Gaucher neuronopática cuando se cumpla con los criterios 1, 2 y 3:

1. Diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher 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 que tengan el antecedente de hermanos con enfermedad grave o progresiva
- i) Niños con retardo en crecimiento ponderal y estatural en un periodo de 6-12 meses no atribuible a otras causas
- j) Evidencia molecular de la mutación L444P en estado homocigoto.

3. Alteraciones neurológicas asociadas a la enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III

El paciente con enfermedad de Gaucher neuronopática que en la evaluación inicial no presentó criterios para recibir TRE deberá vigilarse de acuerdo al programa señalado previamente (escalas, tabla 1 y 2), en caso de que en algún momento de la evolución cumpla con dichos criterios, se iniciará la TRE.

DOSIS INICIAL Y AJUSTE

1. Con base en la evidencia de la literatura revisada se concluye:
 - A. Es recomendable indicar TRE en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III que cumplan criterios para recibirla, iniciar con dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas.

- B. No se recomienda TRE en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher neuronopática tipo II.
2. En los pacientes que no cumplan con los objetivos terapéuticos después de haber recibido al menos 1 año de TRE inicial con dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas, se evaluará incrementar la dosis temporalmente a 120 UI/kg cada 2 semanas. Se recomienda que la duración de la TRE con dosis de 120 UI/kg sea por lo menos durante 6 meses, posterior a este tiempo se deberá valorar disminuirla nuevamente a 60 UI/kg cada 2 semanas. Ni la sintomatología neurológica ni la pulmonar mejoran con la TRE, por lo tanto, no se utilizan como parámetros para decidir aumento en la dosis de TRE.
 3. En los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática con deterioro neurológico rápidamente progresivo, independientemente de los objetivos terapéuticos, y como la última opción de tratamiento pueden ser considerados para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En todos los casos deberán ser evaluados por el comité local de trasplantes.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

1. Los objetivos terapéuticos recomendados para el paciente con enfermedad de Gaucher Neuronopática 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
2. Los objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedad de Gaucher Neuronopática tipo III se deben evaluar anualmente, de acuerdo a ellos:
 - Niños: si se cumplen los objetivos terapéuticos se debe mantener la dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas hasta que finalice el crecimiento (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 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

- En el tercer nivel, los pacientes que no cumplan con los objetivos terapéuticos después de 1 año de TRE se puede considerar incrementar la dosis temporalmente a 120 UI/kg cada 2 semanas. Se recomienda que la duración de la TRE con dosis de 120 UI/kg sea por lo menos durante 6 meses, posterior a este tiempo se deberá evaluar disminuirla nuevamente a 60 UI/kg cada 2 semanas. Ni la sintomatología neurológica ni la pulmonar mejoran con la TRE, por lo tanto, no se utilizan como parámetros para decidir aumento en la dosis de TRE.
- Después de haber disminuido la dosis de 120 a 60 UI/Kg se revalorara de acuerdo a los objetivos terapéuticos cada 6 meses. Si cumple o no los objetivos terapéuticos se evaluará de acuerdo a la recomendación previa

SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMATICO

La TRE se debe suspender bajo cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Cuando el daño neurológico sea grave, irreversible, potencialmente fatal y que afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtenga beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE; en común acuerdo con el familiar.
2. 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
3. Efectos adversos intolerables de la TRE
4. A solicitud del paciente adulto en pleno uso de sus facultades mentales

CRITERIOS DE REFERENCIA

1. Referir al servicio de hematología y neurología (adultos o niños) del tercer nivel de atención a todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher neuronopática. 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. Cuando sea posible, los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher neuronopática se enviarán a segundo nivel de atención para recibir tratamiento integral, seguimiento y vigilancia.
3. Para evaluar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, el paciente con TRE deberá referirse anualmente al servicio de hematología y neurología (adultos o niños) del tercer nivel de atención. Deberá enviarse con todos los estudios señalados en el seguimiento (escalas, tabla 1 Y 2)

ESCALAS

CUADRO I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

- 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
- Retroflexión de la cabeza
- Trismus facial
- Trastornos oculomotores: estrabismo, oftalmoplegia supranuclear horizontal, aparaxia oculomotora
- Trastornos en la deglución
- Convulsiones
- Espasticidad
- Ataxia
- Deterioro intelectual progresivo

Datos obtenidos de:

Franco-Ornelas, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010; 48 (2): 167-186.

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. Source Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Jul 27 [updated 2011 Feb 01].

Gaucher Reimbursement Guidelines. Canadian guidelines for treatment of gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or substrate reduction therapy with miglustat. [En línea]. March 26, 2007 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/RevisedGaucherGuidelinesV8Mar26-07.pdf>

CUADRO II. CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

Enfermedad de Gaucher Tipo II	Enfermedad de Gaucher Tipo III
<p>Inicio precoz (neonatal, o en los primeros meses de la vida) y evolución rápidamente progresiva. Alrededor de los 3 meses de edad comienza el desarrollo de una llamativa hepato esplenomegalia y de un modo simultáneo aparece un cuadro de regresión psicomotriz, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello, espasticidad con signos piramidales bilaterales y afectación bulbar con trastornos de la deglución fundamentalmente. Aparece fibrosis e hipertensión pulmonar que se manifiesta en forma de infiltrado reticular visible al examen radiológico en casi todos los casos en edades muy precoces de la vida.</p>	<p>III a: debut tardío (escolares o adolescentes), moderada afectación visceral y afectación neurológica grave y progresiva (oftalmoplejia, epilepsia, ataxia, espasticidad, deterioro intelectual, etc.) con fallecimiento hacia la tercera década de la vida.</p>
	<p>III b: inicio precoz, escasas manifestaciones neurológicas (oftalmoplejia supranuclear horizontal) y una grave afectación ósea y visceral que suele conducir a la muerte por insuficiencia hepática o pulmonar al final de la etapa escolar o adolescencia.</p>
	<p>III c: se caracteriza por enfermedad visceral moderada, parálisis del núcleo supranuclear horizontal y una importante, progresiva y fatal calcificación de las válvulas izquierdas del corazón, de la aorta y de otras arterias.</p>

Datos obtenidos de: Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

TABLA 1. EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO NEUROLÓGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

Parámetros	Evaluación basal	Seguimiento
1. Examen clínico		
• Examen neurológico	X	Cada 3 meses durante 1 año y posteriormente cada 6 meses, En adolescentes y pacientes adultos que se encuentran estables, puede ser suficiente la evaluación neurológica anual.
• Examen de movimientos oculares	X	Si se consideró que el examen de movimientos oculares fue normal en la evaluación inicial (lo cual ocurre con frecuencia en niños muy pequeños o gravemente enfermos) puede repetirse. En caso de alteración evaluarlo cada 6 meses.
• Oftalmoscopia	X	Sólo si está clínicamente indicado (por ejemplo desarrollo de parálisis del sexto par craneal)
• Evaluación de la audición periférica	X	Cada 12 meses
2. Estudio de imagen cerebral : resonancia magnética o tomografía computarizada de cráneo	X	Sólo si está clínicamente indicado
3. Neurofisiología:		
• Electroencefalograma	X	Sólo si está clínicamente indicado
• Pruebas vestibulares y potenciales evocados	X	Sólo si está clínicamente indicado
• Velocidad de conducción nerviosa		Sólo si está clínicamente indicado
4. Evaluación neuropsicométrica que incluya pruebas de coeficiente intelectual, atención, memoria y apraxias	X	Cada 12 meses

Datos obtenidos de:

Vellodi A, Bembi BZ, Villemeur TB, Collin-Histed T, Eriksons A, mengel E. Management of Neuronopathic Gaucher Disease: A European Consensus. J Inher Metab Dis 2001; 24: 319-327.

The Belgian Working Group on Gaucher disease. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher' Disease. 2004 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: http://www.lysomed.be/practical/documents/Gaucher%20guidelines_final.pdf

Gaucher Reimbursement Guidelines. Canadian guidelines for treatment of gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or substrate reduction therapy with miglustat. [En línea]. March 26, 2007 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/RevisedGaucherGuidelinesV8Mar26-07.pdf>

Franco-Ornelas, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010; 48 (2): 167-186.

TABLA 2. EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

	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		
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

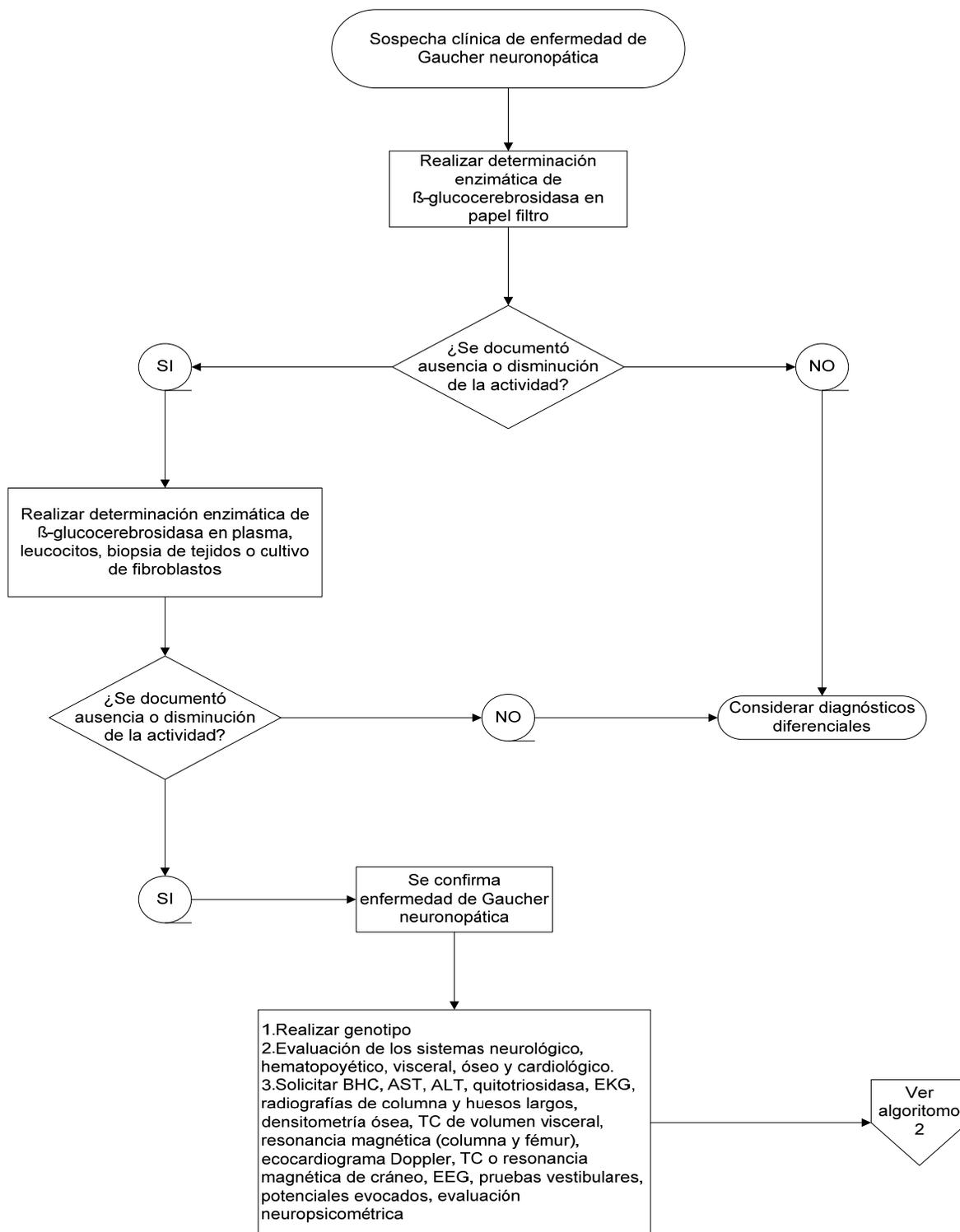
Datos obtenidos de:

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. Source Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Jul 27 [updated 2011 Feb 01].

DIAGRAMAS DE FLUJO

1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA



2. TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

