



Alternativas en el tratamiento de enfermedades por daño metabólico.

Enfermedad de Gaucher, como modelo de terapia de reemplazo enzimático

DR. LUIS CARBAJAL RODRÍGUEZ,* DR. GABRIEL BURBANO,** C.P. MANUEL CASAMAYOR R.,***

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR,**** DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ HERRERA,****

DRA. ROSALBA BARRIOS FUENTES,**** DR. JORGE ZARCO ROMÁN,**** DRA. MARTA LUNA FIGUEROA*****

La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario poco frecuente que ha recibido poca atención pública en el mundo.

Desde su identificación hace más de 100 años se ha aprendido cada vez más de su naturaleza y sus manifestaciones clínicas.

Gaucher la describió en 1882; en 1924 Lieb, aisló un compuesto graso de bazos de personas con la enfermedad y en 1934 Aghion lo identificó como un glucocerebrósido, componente de las membranas celulares de los eritrocitos y los leucocitos. En 1965 Brady demostró que la acumulación de glucocerebrósidos se debe a la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa. Esto dio pie para el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático utilizando glucocerebrosidasa. La enfermedad de Gaucher es el trastorno de almacenamiento lisosomal más común; se presenta en forma autosómica recesiva, definida por la presencia de dos alelos mutantes en el gen de la glucocerebrosidasa, ubicado en la región q21 del cromosoma 1^{1,2}.

Hasta la fecha se han identificado más de 100 alelos mutantes que reducen parcial o totalmente la actividad catalítica de la enzima, su estabilidad y su vida media³. Los alelos más comunes son cuatro (1226G, 1448C, 84GG, IVS+1) y están presentes del 89 al 96% de las

mutaciones en la población judía de origen Ashkenazi⁴. Existe correlación del genotipo, con homocigosidad para N370S, en la variedad tipo 1 que excluye el compromiso neurológico⁵.

Normalmente la glucocerebrosidasa cataliza la descomposición del glucolípido (glucocerebrósido), de las membranas de eritrocitos y leucocitos desgastados dentro del sistema lisosomal de monocitos/macrófagos^{6,7} con lo cual este material se almacena en las células cuyo citoplasma da la apariencia de "papel fino arrugado", estas son las células de Gaucher⁸.

Estos macrófagos tisulares se acumulan en hígado, bazo, médula ósea y otros órganos y estimulan la liberación de citoquinas como interleucina IL-6, IL-10 y el factor de necrosis tumoral que propician el daño de los órganos y tejidos^{9,10}.

La enfermedad se ha clasificado en tres tipos clínicos basados en el compromiso neurológico:

Tipo I. No afecta al sistema nervioso central. Se presenta en 1 de 40,000 a 60,000 individuos en cualquier raza; sin embargo, en los judíos Ashkenazi puede llegar a presentarse en 1 de 450 individuos; el índice de portadores es de 1 en 10 para alelos mutantes de la glucocerebrosidasa⁸. El cuadro varía desde una forma asintomática hasta una grave. Aparece después de la infancia y en la edad adulta.

Tipos II y III. Comprometen al sistema nervioso central en forma aguda y subaguda respectivamente; afectan a menos de 1 en 50,000 individuos. Ocurre en todas las razas; el tipo II tiene una expectativa de vida menor a dos años; el tipo III puede alcanzar la tercera edad.

El diagnóstico se basa en la detección de la actividad de la glucocerebrosidasa en los leucocitos y los fibroblastos¹¹ o en la demostración de dos alelos mutantes del gen de la glucocerebrosidasa¹².

* Jefe del Departamento de Medicina Interna INP

** Gerente General Genzyme México

*** Presidente de la Asociación Gaucher de México

**** Médico Adscrito al Departamento de Medicina Interna. INP

***** Residente de 5º año. Curso Avanzado de Medicina Interna INP

Correspondencia: Dr. Luis Carbajal Rodríguez. Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México D.F. 04530

Recibido: octubre de 1999. Aceptado: marzo, 2000

La biopsia de médula ósea puede ser útil; sin embargo, las células de Gaucher se pueden confundir con leucemia mieloide crónica o aguda, con enfermedad de Hodgkin o de Nieman-Pick¹³.

Actualmente la terapia enzimática de reemplazo ha cambiado notablemente el pronóstico de la enfermedad. El primer medicamento que apareció fue Ceredase^{MR} (alglucerasa) en 1991, una glucocerebrosidasa placentaria dirigida a los macrófagos; posteriormente la enzima recombinante Cerezyme^{MR} (imiglucerasa) en 1994, para la enfermedad de Gaucher tipo I. La empresa que las fabrica es Genzyme Corporations (One Kendall Square, Cambridge Ma 02139 EE.UU y su representante Genzyme Mex. Romero de Terreros 822-319 Col. Del Valle CP 93100. Correo electrónico: gabburba@servidor.unam.mx). Ambos tratamientos han logrado disminuir o normalizar la sintomatología, según lo demuestran los seguimientos hasta de diez años; han disminuido la necesidad de realizar trasplantes de médula ósea y esplenectomía⁵.

El grado y el índice de respuesta clínica a esta terapéutica varían con el régimen utilizado y la gravedad de la enfermedad. Cerezyme^{MR} es un análogo de la enzima glicoprotéica intracelular β -glucocerebrosidasa, bajo la técnica de ADN recombinante, (se han utilizado copias de un clon de células de ovario de hámster chino como células huésped para producirla). Tanto ésta como la forma natural, catalizan la hidrólisis del glucolípido, glucocerebrósido dentro de los lisosomas del linaje de los monocitos/macrófagos. En la primera esto ocurre modificando su composición de carbohidratos para lograr esta entrada al macrófago. Los grupos azúcar terminales de la enzima son tratados con las enzimas: sialidasa, β -galactosidasa y β -N-acetilglucosaminidasa para exponer residuos de manosa, que son fácilmente reconocidos por receptores endocíticos de carbohidratos en los monocitos/macrófagos¹⁴.

La dosis y la administración se deben individualizar en cada paciente, por el peso corporal: una unidad enzimática por Kg. Con una dosis inicial de 60 U/kg una vez cada dos semanas se ha logrado rápida mejoría.

En nuestro país no existe registro sobre la frecuencia de esta enfermedad; sin embargo, existe una asociación civil sobre el tema. Esta asociación se llama Asociación Gaucher Mex AC y su dirección es Carretera México Toluca 1725, Col. Palo Alto CP 015110; el actual presidente es el CP Manuel Casamayor R., sus números de teléfono son 53 42 22 27 y 55 70 78 88.

Funciona diariamente las 24 horas del día y está abierta para escuchar y apoyar a todas las personas interesadas en este padecimiento.

Existe un registro internacional de esta enfermedad con sede en Genzyme Corporations que pone al alcance de médicos y pacientes una gran variedad de recursos psicosociales, educacionales, médicos y científicos¹².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inerti C. Gaucher disease: An overview. *Seminars in Hematology* 1995;32:3-9
2. Grabowski GA. Gaucher disease: enzymology, genetics, and treatment. In Harris H, Hirschhorn K. Eds. *Advances in human genetics*. New York Plenum Press 1993;pp377-441
3. Bleutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In Scriver CR, Beaud, Sly WS. Eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill New York 1995;pp2641-61
4. Grabowski GA. Genotype-phenotype correlations in Gaucher disease. NIH Technology Assessment Conference on Gaucher disease: Current issues in diagnosis and treatment. 1995
5. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease: Gaucher disease current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996;275:548-53
6. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464-70
7. Mankin HJ. Indications for and complications of skeletal surgery in patients with Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1996;4:7-11
8. Barranger JA, Rice E. An overview of Gaucher's disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1993;1:1-5
9. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJ Med* 1997;90:19-25
10. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A. Plasma tumor necrosis factor- α levels in Gaucher's disease. *Biochimica Biophysica Acta* 1996;1317:219-22
11. Aerts JMFG, Boot RG, Renkema GH. Molecular and biochemical abnormalities of Gaucher's disease: Chitotriosidase, a newly identified biochemical marker. *Seminars in Hematology* 1995;32:10-3
12. Duursma SA, Aerts JMFG, Belmatoug N. Management of Gaucher's disease. Current status and future directions. A roundtable discussion. *Seminar in Hematology* 1995;32:45-52
13. Alterini R, Rigacci L, Stafanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1996;81:282-3
14. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G. Enzyme therapy in type I Gaucher's disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995;122:33-9

