

Investigación traslacional en enfermedades hematológicas raras

COORDINADORES: F. PALAU. *Valencia*
P. GIRALDO. *Zaragoza*

Presentación

Las enfermedades raras (ER) son un problema de salud y de interés social^(1,2,3). A pesar de la baja prevalencia que presentan –con amplia variabilidad en la frecuencia que se observa entre las mismas– estas enfermedades asocian a su carácter minoritario aspectos relevantes en la vida de los pacientes y en la historia natural del proceso que padecen, como son el hecho de que en la mayoría de los casos se trata de trastornos crónicos, graves, que aparecen en edades tempranas de la vida⁽⁴⁾ y también afectan al adulto⁽⁵⁾. Todo ello confiere a las personas que las padecen unas características comunes que hacen que pensemos en ellas como un colectivo social. La Unión Europea define como ER aquella que tiene una prevalencia de menos de 5 casos por 10.000 habitantes, lo que equivale a un 6-8% de la población europea. Este umbral de prevalencia varía algo según distintos lugares del mundo. En Estados Unidos se considera como ER aquella que afecte a menos de 200.000 habitantes, lo que se corresponde con un 8,4% de la población. Pero la realidad que se pretende abarcar con el término enfermedades raras requiere una definición más amplia en el siglo XXI⁽²⁾, que contemple diversos aspectos que se ven alterados en el ser humano por el hecho de estar afectado por una ER. En este sentido, podríamos definir las enfermedades raras como un conjunto amplio y variado de trastornos que se caracterizan por afectar cada una de ellas a un número reducido de individuos en la población, ser crónicos, discapacitantes, contando con una elevada tasa de morbi-mortalidad, y para los cuales los recursos terapéuticos son, en general, escasos y poco eficaces⁽²⁾. Aún podemos intentar extender el concepto de ER a aspectos no estrictamente médicos pero que son fundamentales para la comprensión de los problemas de salud y sociales que afectan a los enfermos y sus familias. Estos aspectos han quedado subrayados en la introducción al documento de la Estrategia en Enfermedades Raras del SNS, de junio de 2009⁽⁶⁾. En ella se tienen en cuenta otros elementos como son el hecho de que en su conjunto las ER son un problema de salud pública, que muchas de estas enfermedades son genéticas y existe riesgo de recurrencia o como el hecho de que la dispersión geográfica sea un factor que contribuye al aislamiento social de los pacientes con ER frente a los que padecen enfermedades más comunes⁽²⁾. Muchas de estas enfermedades están recogidas en el portal Orphanet⁽⁷⁾ y en la base de datos ‘Mendelian Inheritance of Man’ (MIM)⁽⁸⁾.

En el simposium dedicado a las enfermedades raras hematológicas en la LIII Reunión Anual de la SEHH se ha pretendido mostrar el estado actual de conocimiento clínico y científico de cuatro enfermedades raras de naturaleza sistémica con un componente hematológico y/o hematopoyético importante.

Juan Antonio Bueren y sus colaboradores abordan la anemia de Fanconi (AF) (ORPHA 84) desde la perspectiva de la terapia génica. La AF es una enfermedad del sistema hematopoyético sistémica, compleja, y de herencia autosómica recesiva con amplia heterogeneidad genética con 14 genes descritos hasta el momento. Los autores revisan la terapia génica como una terapia alternativa al fallo medular en los pacientes, centrándose en la terapia basada en la corrección génica ex vivo de las células madre hematopoyéticas autólogas. El desarrollo de la exposición se orienta, sobre todo, a su experiencia en modelos de ratón del gen FANCA, que afecta a pacientes del grupo de complementación AF-A (MIM 227650), el más prevalente en la población española. La AF constituye un claro ejemplo de cómo la terapia basada en modificación de genes puede ser de extraordinario valor en el campo de la hematología.

Roberto Zarrabeitia y su colega María Luisa Gutiérrez abordan un trastorno sistémico que afecta fundamentalmente al endotelio vascular, la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT en sus siglas inglesas) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber (ORPHA 774, MIM 187300). Bajo el término HHT se reconocen al menos tres variantes genéticas con expresión clínica también variable: la HHT1 está causada por mutaciones en el gen de la endoglina (ENG), la HHT2 se debe a cambios en el gen ALK1 y un pequeño grupo

de pacientes con la forma de HHT que se asocia a poliposis juvenil familiar (JPHT) se debe a mutaciones en el gen MADH4. Estos autores revisan los criterios diagnósticos de Curaçao de la HHT, las manifestaciones clínicas, que incluyen la epistaxis y las afectaciones pulmonar, gastrointestinal, hepática y cerebral. Otros aspectos que tienen en cuenta son los hematológicos, especialmente del diagnóstico diferencial con la enfermedad de von Willebrand y las hemofilias, la anemia ferropénica y la relación con la enfermedad tromboembólica. El tratamiento de la HHT está desarrollado en todos los aspectos que afectan a los pacientes. Por último, los autores hacen mención a la Unidad de HHT del Hospital de Sierrallana, un centro de referencia modelo de cómo deben manejarse las enfermedades raras a nivel nacional.

Luis Escribano y sus colegas de la Red Española de Mastocitosis (REMA) revisan las mastocitosis sistémicas (ORPHA 2467, MIM 154800, con variantes clínicas) en todo su contexto clínico como un grupo heterogéneo de enfermedades raras caracterizadas por la presencia de mastocitos clonales en diversos tejidos como la piel (mastocitosis cutánea, ORPHA 66646), la médula ósea, el tubo digestivo, el hueso y otros tejidos. Los autores siguen una exposición sistemática que incluye la etiopatogenia, con comentarios sobre los dos marcadores característicos, las mutaciones somáticas en los mastocitos y la expresión aberrante del antígeno CD25, el cuadro clínico, el diagnóstico y diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento, todo ello, como indican los propios autores, bajo el prisma de su extensa experiencia basada en los estudios prospectivos de la REMA.

Pilar Giraldo y su grupo, abordan desde perspectiva traslacional la enfermedad de Gaucher (ORPHA 355, MIM 230800, 231000), un trastorno hereditario de depósito lisosomal causado por un defecto en la actividad de la enzima glucocerebrosidasa. La autora enfoca su revisión en lo que ha aportado el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) iniciado ya hace 20 años desde que se efectuó la primera infusión de alglucerasa enzima obtenida a partir de extracto de placenta humana. La ingeniería genética permitió obtener mediante biotecnología aplicada en cultivos de células CHO, la enzima recombinante imiglucerasa. Las nuevas enzimas como la velaglucerasa alfa obtenida en cultivo de células humanas y la taliglucerasa alfa obtenida a partir de cultivo de células vegetales, ya han demostrado eficacia en los ensayos clínicos fase III, estando ya autorizada velaglucerasa alfa por las agencias reguladoras, para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Es importante resaltar el aspecto traslacional que la autora ha dado a su ponencia, mostrando con claridad cómo la investigación básica está dando pie a nuevas opciones terapéuticas y los ensayos clínicos más complicados de realizar en enfermedades de baja prevalencia constituyen una herramienta fundamental para conocer aplicaciones que no hace mucho tiempo no se podían vislumbrar. Además, la búsqueda de otras estrategias de tratamiento en las enfermedades de depósito lisosomal con pequeñas moléculas como los iminoazúcares que tienen acción de chaperonas farmacológicas ha permitido aplicar tratamientos que potencian la actividad residual de la enzima defectuosa o inhibir el sustrato como Miglustat, Eliglustat y otras moléculas en estudio.

1. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfoque multidisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. *Med Clin [Barc]* 2003;121:299-303.
2. Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Med Clin [Barc]* 2010; 134: 161-168
3. Schieppati A, Henter J-I, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008;371:2039-41.
4. González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades raras en pediatría. *An Sist Sanit Navar* 2008;31 (Supl. 2):21-2
5. García-Ribes M, Ejarque I, Arenas E, Martín V. Nuevos retos: el médico de familia ante las enfermedades raras. *Aten Primaria* 2006;37:369-70
6. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud, 2009. <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
7. Orphanet. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> ; <http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/inicio/>
8. Online Mendelian Inheritance of Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

PERSPECTIVAS DE LA TERAPIA GÉNICA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

S. NAVARRO, P. RÍO, M.L. LOZANO,
J.A. CASADO, J.C. SEGOVIA,
G. GÜENECHEA, J.A. BUEREN

*División de Hematopoyesis y Terapia Génica,
Centro de Investigaciones Energéticas,
Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT).
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Enfermedades Raras (CIBERER)*

Introducción

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad autosómica recesiva (en todos los grupos de complementación excepto en el grupo de complementación FA-B) recesiva, con baja prevalencia en la población (aproximadamente 1 de 100.000-500.000 nacimientos). Aunque la presentación de la enfermedad es muy heterogénea, aproximadamente el 70% de los pacientes tienen anomalías esqueléticas, baja estatura y microftalmia⁽¹⁾. Con frecuencia los pacientes también presentan hiper- o hipopigmentación de la piel, mostrando las características manchas “café con leche”. Con menor frecuencia algunos pacientes muestran problemas gastrointestinales, auditivos, cardíacos o renales⁽²⁾.

La característica más frecuente de los pacientes con AF es el fallo de médula ósea, pues se estima que la práctica totalidad de los pacientes desarrollarían este problema clínico a la edad de 40 años^(3,4). En el momento del nacimiento, los recuentos en sangre suelen ser normales, siendo la macrocitosis el primer síntoma de la enfermedad, seguido por trombocitopenia y neutropenia. La incidencia de diferentes tipos de cáncer en estos pacientes está muy incrementada. Éste es particularmente el caso de la leucemia mieloide aguda (LMA) y otros cánceres no hematológicos, especialmente el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y anogenital⁽⁴⁾.

Las células de los pacientes se caracterizan por presentar alta frecuencia de roturas cromosómicas, hipersensibilidad y acumulación de células en la fase G2/M del ciclo celular tras exposición a agentes entrecruzantes del ADN como DEB y MMC. También presentan hipersensibilidad a especies reactivas de oxígeno y apoptosis incrementada.

Desde el punto de vista genético, se trata de una enfermedad muy heterogénea, en la que se han descrito 14 genes, cuyas mutaciones bialélicas son las responsables de la enfermedad. Aunque la función de las proteínas AF no se conoce exactamente, todas ellas par-

ticipan en una ruta denominada FA/BRCA, implicada en la reparación del ADN, principalmente de entrecruzamientos en las cadenas del ADN.

El tratamiento inicial del fallo de médula ósea se basa fundamentalmente en la administración de andrógenos. Un 50-70% de los pacientes responden a este tratamiento, aumentando el número de eritrocitos y en algunos pacientes de plaquetas e incluso de neutrófilos. Sin embargo, este tratamiento posee ciertos efectos secundarios y tal vez constituya un factor negativo de pronóstico para aquellos pacientes que terminan necesitando un trasplante de médula ósea⁽⁵⁾. El trasplante de médula ósea, ofrece la mejor alternativa de tratamiento de la anemia aplásica. Aunque el resultado del trasplante alogénico en pacientes AF a partir de un donante familiar HLA idéntico es similar al obtenido en otras patologías, los trasplantes a partir de donantes alternativos son particularmente complejos en esta patología. Además, la sensibilidad de los pacientes al acondicionamiento complica los resultados del trasplante y puede ser causa de neoplasias secundarias, particularmente de la elevada incidencia de carcinomas de células escamosas en pacientes AF trasplantados. Durante los últimos años el uso de regímenes de acondicionamiento que incluyen fludarabina ha reducido significativamente la mortalidad relacionada con el trasplante de pacientes AF, así como también la incidencia y severidad de la enfermedad del injerto contra huésped (EICH)⁽⁶⁾.

La terapia génica: una nueva alternativa para el tratamiento del fallo medular en pacientes con anemia de Fanconi

La terapia génica basada en la corrección *ex vivo* de células madre hematopoyéticas autólogas constituye una esperanza para el tratamiento de pacientes AF sin donante adecuado. Entre las ventajas de esta terapia cabe destacar el hecho de que se utilizan las propias células del paciente, con lo cual se anula la incidencia de EICH. Asimismo, es posible que el acondicionamiento del paciente no sea necesario como tratamiento previo a la infusión de las células corregidas.

El hecho de que en algunos pacientes se produzca una mejoría clínica debido a la reversión de mutaciones en los genes AF afectados, fenómeno conocido como mosaicismo somático⁽⁷⁾, es de gran interés para la aplicación de la terapia génica. El fenómeno del mosaicismo somático en los pacientes con AF ha demostrado que la reversión de una única célula madre hematopoyética pueda revertir el fenotipo hematológico, lo que permite pensar que un fenómeno similar pueda ocurrir cuando las células del paciente sean corregidas mediante terapia génica artificial⁽⁷⁾.

El uso de modelos animales ha sido una herramienta clave para el estudio de la patología y también para el desarrollo de nuevos tratamientos para la AF, como puede ser la terapia génica^(8,9). De los modelos animales estudiados en nuestro laboratorio demostramos que el fenotipo más marcado se observaba en ratones con mutaciones en el gen *Fancd1* (*Brca2*), cuyas células madre hematopoyéticas estaban afectadas de manera muy marcada, de manera similar a lo que ocurre en los pacientes⁽⁹⁾.

Tras la construcción de un vector terapéutico para el tratamiento de estos animales, se transdujeron *ex vivo* las células hematopoyéticas de ratones deficientes en el gen *Fancd1* y se infundieron tras un acondicionamiento subletal. De manera llamativa, las células hematopoyéticas corregidas genéticamente desarrollaron una ventaja proliferativa frente a las células no corregidas, restaurando una hematopoyesis normal en los animales trasplantados a largo plazo⁽¹⁰⁾.

Como paso previo al trabajo con células de pacientes, estudiamos cual de los 14 genes asociados a la AF era responsable de la enfermedad de los pacientes españoles con AF, llegando a la conclusión de que aproximadamente el 80 de nuestros pacientes poseían mutaciones en el gen *FANCA*⁽¹¹⁾. De ahí que nuestros estudios de terapia génica humana se hayan centrado en los pacientes del grupo de complementación AF-A.

Hasta el momento se han desarrollado dos protocolos de terapia génica en pacientes con AF, ambos en Estados Unidos. Como ocurrió en los primeros ensayos clínicos de terapia génica de otras patologías, en ninguno de estos dos ensayos clínicos se ha obtenido beneficio clínico^(12,13). El protocolo utilizado en ambos casos fue muy similar al utilizado en otras enfermedades tratadas con éxito mediante terapia génica, tales como la inmunodeficiencia severa combinada X1-SCID⁽¹⁴⁾. En todos estos protocolos las células CD34⁺ purificadas se preestimularon durante 48 h y se transdujeron con vectores retrovirales durante 4 días. Probablemente la elevada sensibilidad a la manipulación *ex vivo* de las células madre hematopoyéticas de los pacientes AF impidieron que estos protocolos fueran clínicamente eficaces. Por ello en nuestro laboratorio hemos desarrollado nuevos protocolos de transducción dirigidos a minimizar la manipulación de la médula ósea de los pacientes⁽¹⁵⁾. Asimismo, el hecho de que en algunas enfermedades tratadas mediante vectores retrovirales se hayan producido efectos adversos asociados a fenómenos de mutagénesis insercional ha llevado a la comunidad científica a la utilización de vectores lentivirales autoinactivantes más seguros y eficaces. A diferencia de los vectores retrovirales, estos vectores no muestran preferencia por integración próxima al inicio de la transcripción de genes, y permiten la utilización de promotores endógenos con menor capacidad de transactivación génica.

Por todo ello en nuestro laboratorio hemos diseñado un nuevo vector lentiviral que porta el gen *FANCA* bajo el control del promotor de la fosfoglicerato kinasa (PGK)⁽¹⁶⁾. Un esqueleto lentiviral similar ha sido utilizado con éxito en otro ensayo clínico que, tras dos años de su inicio ha mostrado beneficios clínicos sin efectos adversos en pacientes con leucodistrofia⁽¹⁷⁾. El vector lentiviral desarrollado por nuestro laboratorio ha demostrado su eficacia para corregir *in vitro* el fenotipo de progenitores hematopoyéticos de pacientes AF-A y ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como Medicamento Huérfano. En la actualidad estamos centrados en el proceso de validación de las condiciones de transducción de células CD34⁺ de los pacientes, como paso previo al desarrollo de un ensayo clínico de terapia génica.

Agradecimientos

Los autores también desean agradecerla asistencia técnica de Aurora de LaCal CIEMAT/CIBERER. Este trabajo fue apoyado por subvenciones del programa europeo "7FWP (PERSIST Ref. N°: 222.878, Ministerio de Ciencia e Innovación. Programa de Fomento de Cooperación Científica Internacional y Plan Nacional de Salud y Farmacia (SAF2009 a 07164), Fondo de Investigaciones Sanitarias ISCIII (Programa RETICS-RD06/0010/0015) . Los autores también agradecen a la Fundación Marcelino Botín por promover la investigación traslacional en la División de Hematopoyesis y Terapia Génica del CIEMAT. CIBERER es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Referencias bibliográficas

1. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003 Jan;40(1):1-10.
2. Dokal I. Fanconi's anaemia and related bone marrow failure syndromes. *Br Med Bull.* 2006;77-78:37-53.
3. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003 Feb 15;101(4):1249-56.
4. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica.* 2008 Mar 5.
5. Dufour C, Svahn J. Fanconi anaemia: new strategies. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Jun;41 Suppl 2:S90-5.
6. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, Defor TE, Slungaard A, Macmillan ML. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 May 1;46(5):630-6.
7. Gross M, Hanenberg H, Lobitz S, Friedl R, Herterich S, Dietrich R, et al. Reverse mosaicism in Fanconi anemia: natural gene therapy via molecular self-correction. *Cytogenet Genome Res.* 2002;98(2-3):126-35.
8. Rio P, Segovia JC, Hanenberg H, Casado JA, Martinez J, Gottsche K, et al. *In vitro* phenotypic correction of hematopoietic

- ic progenitors from Fanconi anemia group A knockout mice. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):2032-9.
9. Navarro S, Meza NW, Quintana-Bustamante O, Casado JA, Jacome A, McAllister K, et al. Hematopoietic dysfunction in a mouse model for Fanconi anemia group D1. *Mol Ther*. 2006 Oct;14(4):525-35.
 10. Rio P, Meza NW, Gonzalez-Murillo A, Navarro S, Alvarez L, Surrallés J, et al. In vivo proliferation advantage of genetically corrected hematopoietic stem cells in a mouse model of Fanconi anemia FA-D1. *Blood*. 2008 Sep 23;112:4853-61.
 11. Casado JA, Callen E, Jacome A, Rio P, Castella M, Lobitz S, et al. A comprehensive strategy for the subtyping of Fanconi Anemia patients: conclusions from the Spanish Fanconi Anemia research network. *J Med Genet*. 2007 Apr;44(4):241-9.
 12. Liu JM, Kim S, Read EJ, Futaki M, Dokal I, Carter CS, et al. Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC). *Hum Gene Ther*. 1999 Sep 20;10(14):2337-46.
 13. Kelly PF, Radtke S, Kalle C, Balcik B, Bohn K, Mueller R, et al. Stem cell collection and gene transfer in fanconi anemia. *Mol Ther*. 2007 Jan;15(1):211-9.
 14. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*. 2000;288(5466):669-72.
 15. Jacome A, Navarro S, Casado JA, Río P, Madero L, Estella J, et al. A Simplified Approach to Improve the Efficiency and Safety of Ex Vivo Hematopoietic Gene Therapy in Fanconi Anemia Patients. *Human Gene Therapy*. 2006 Feb;17(2):245-50.
 16. Gonzalez-Murillo A, Lozano ML, Alvarez L, Jacome A, Almarza E, Navarro S, et al. Development of lentiviral vectors with optimized transcriptional activity for the gene therapy of patients with Fanconi anemia. *Hum Gene Ther*. 2010 May;21(5):623-30.
 17. Biffi A, Bartolomae CC, Cesana D, Cartier N, Aubourg P, Ranzani M, et al. Lentiviral-vector common integration sites in preclinical models and a clinical trial reflect a benign integration bias and not oncogenic selection. *Blood*. 2011 Mar 14.

ENFERMEDAD DE RENDU OSLER WEBER. TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

M.^ªL. GUTIÉRREZ LÓPEZ, R. ZARRABEITIA

Servicio de Hematología. Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria)

Servicio de Medicina Interna. Grupo asociado al Instituto de Investigación y Formación Marqués de Valdecilla (IFIMAV). CIBERER. Hospital Sierrallana. Torrelavega (Cantabria)

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o Rendu Osler Weber (OMIM 187300 / CIE9 448.0 / ORPHA 774) es una enfermedad genética vascular con herencia autosómica dominante que provoca el crecimiento anómalo de los vasos, sobre todo capilares, con fragilidad y riesgo de rotura de los mismos causando epistaxis en caso de afectación nasal o sangrado digestivo si existe compromiso gastrointestinal. Tam-

bién aparecen telangiectasias mucocutáneas y en ocasiones malformaciones de gran tamaño o fistulas arteriovenosas a nivel de órganos internos (pulmones, hígado y cerebro). Su prevalencia es de alrededor de 1/8.000 y uniforme, por lo que se engloba dentro de las enfermedades raras calculándose en 6.000 los españoles que pueden estar afectados. La enfermedad se diagnostica basándose los criterios de Curaçao⁽¹⁾ y/o por identificación de mutación en estudio molecular. Los criterios clínicos incluyen: 1) epistaxis nasales, 2) presencia de telangiectasias, 3) antecedentes familiares en primer grado o agregación de aspecto dominante y 4) afectación de órganos internos, siendo necesaria la presencia de al menos tres de ellos para diagnóstico definitivo mientras se considera probable si únicamente existen dos criterios.

Considerando las bases genéticas de la enfermedad, ésta implica a miembros de la cascada de señalización TGF-beta⁽²⁾, críticos para el desarrollo de estructuras vasculares: el primer gen identificado en relación con la dolencia fue endoglin (ENG), responsable del 39-59% de casos de HHT (tipo 1), posteriormente ALK1 (ACVRL1) causante del 25-57% de casos (tipo 2) y que presenta una ligera mayor prevalencia en el área mediterránea. En alrededor del 2% de pacientes con HHT, la mutación se localiza en el gen MADH4; dichos pacientes presentan clínica de HHT junto a poliposis juvenil familiar (JPHT) con elevado riesgo de malignización, por lo que en este caso el diagnóstico precoz y la realización de protocolos de *screening* específicos, toman aún mayor relevancia⁽³⁾. La endoglin representa un papel clave en la vasculogénesis y en la diferenciación arterial/venosa en embriones, así como en la angiogénesis y la neovascularización en adultos. ALK1 es responsable de eventos también durante la fase de angiogénesis. Se acepta que el mecanismo de patogenicidad es la haploinsuficiencia.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad

La penetrancia de los síntomas normalmente aumenta con la edad. Fenotípicamente se ha relacionado el tipo 1 de HHT con una mayor prevalencia de afectación pulmonar y cerebral, mientras que el tipo 2 presentaría mayor riesgo de afectación hepática y gastrointestinal⁽⁴⁾.

Epistaxis

Los sangrados nasales son la manifestación clínica más precoz (90% antes de los 21 años) y frecuente de la enfermedad, llegando a afectar al 93% de pacientes. Su origen se debe a la existencia de telangiectasias en mucosa nasal (dilataciones focales de vénulas postcapilares), muy sensibles al trauma que supone

la fricción del aire inspirado con un alto riesgo de rotura y sangrado. Recientemente se ha presentado una escala estandarizada internacional para la medición de la gravedad de las epistaxis en pacientes con HHT (HHT-score)⁽⁵⁾.

Afectación pulmonar

Se calcula que un 70% de pacientes con malformaciones arteriovenosas (MAV) pulmonares tienen HHT mientras que aproximadamente el 25% de pacientes con HHT, desarrollarán malformaciones de este tipo⁽⁶⁾. Estas lesiones pueden condicionar hipoxemia, roturas con hemotórax, ictus paradójicos por el *shunt* derecha-izquierda e infecciones del sistema nervioso central en el contexto de bacteriemias. Se recomienda la realización de estudios de cribado para descartar la presencia de MAV pulmonares mediante ecocardiograma con contraste⁽⁷⁾ o con TAC torácico, así como la adopción de medidas de profilaxis antibiótica en procedimientos con riesgo de bacteriemia, sobre todo del área bucodental.

Afectación gastrointestinal

La afectación gastrointestinal secundaria a la HHT se diagnostica por la presencia de anemia ferropénica no justificada por epistaxis (ausentes o moderadas), junto a la visualización de telangiectasias en tracto gastrointestinal. Su manejo es complicado por el difícil acceso en caso de lesiones de intestino distal y por la respuesta errática a los tratamientos de soporte existentes.

Afectación cerebral

Un 10% de pacientes con HHT presentan malformaciones arteriovenosas cerebrales o en médula espinal. Aunque la realización de estudios de cribado con angioresonancia magnética cerebral está discutida, las guías internacionales⁽⁸⁾ sí recomiendan su realización dadas las potenciales consecuencias en caso de sangrado.

Afectación hepática

Tres de cada cuatro pacientes con HHT presentarán afectación hepática, normalmente asintomática y caracterizada por la presencia de telangiectasias o masas vasculares confluentes. En casos de afectación severa (tipo 1 de Tsao: *shunts* arteriosistémicos con insuficiencia cardíaca de alto gasto; tipo 2: *shunts* arterioportales

con cirrosis hepática; tipo 3: afectación de vascularización biliar) la única opción de tratamiento avanzado es el trasplante hepático^(9,10).

Protocolos de 'screening'

Las guías internacionales recomiendan la realización de estudios de cribado para descartar la presencia de malformaciones vasculares en órganos internos. Dicho *screening* consistiría en el caso de adultos en la realización de un ecocardiograma con contraste (en caso de ser positivo se valora TAC torácico), angioresonancia craneal con contraste y ecografía abdominal. Además está indicada la evaluación por otorrinolaringología y oftalmología para obtener un informe de estado basal y de seguimiento. El *screening* en edad pediátrica está discutido en casos asintomáticos y se limitaría a la realización de angioresonancia craneal y seguimiento anual con pulsioximetría hasta la edad puberal, donde se realizaría el examen propuesto para adultos. Todo descendiente en primer grado de paciente con HHT se debe considerar y manejar como probable afecto hasta que se descarte la dolencia por estudio molecular.

La unidad española de HHT

Desde los años 90 han aparecido, primero en Estados Unidos y posteriormente en Europa, centros de referencia auspiciados por la HHT Foundation International (www.hht.org), dedicados a la atención, diagnóstico y manejo de los pacientes con HHT. En muchos de estos centros se combina la actividad clínica con la investigación clínica y básica. La unidad española de HHT fue creada en el año 2002 y aglutina la actividad de investigación básica que se realiza en el Centro de Investigaciones Biológicas (Dra. Botella, Dr. Bernabeu) e integrada en la Unidad 707 del Centro de Investigación en red de Enfermedades Raras (CIBERER), la actividad clínica centralizada en el Hospital Sierrallana/Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Servicio Cántabro de Salud), grupo clínico asociado al Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV), y el área de pacientes con la Asociación HHT España (www.asociacionhht.org). Hasta el momento se han atendido más de 400 pacientes en la unidad que posee la acreditación ISO 9001:2008 y colabora con centros internacionales de HHT.

Manejo terapéutico de la enfermedad

Los tratamientos de soporte son la única alternativa de manejo disponible en la actualidad.

Tratamiento de las epistaxis

La estrategia de manejo suele ser secuencial, partiendo del uso de pomadas nasales humectantes y de base grasa, en ocasiones combinado con el uso tópico de formulaciones con estrógenos que refuerzan el epitelio de la mucosa. El siguiente paso y dado que parece haber una implicación de las reacciones de oxidación y producción de radicales libres de O₂ en la patogenia de la enfermedad, sería añadir N-acetilcisteína a dosis de 600 mg/día⁽¹¹⁾. El uso de terapias con antifibrinolíticos (sobre todo con ácido tranexámico) se ha demostrado eficaz gracias a la inhibición local de la fibrinólisis en la pared de las telangiectasias y a su efecto evaluado con estudios *in vitro* sobre la inducción en células endoteliales para la producción de endoglin y ALK1⁽¹²⁾. Su administración en pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos o con fistulas pulmonares de gran tamaño no tratadas, no sería recomendable. Los tratamientos hormonales sobre todo basados en estrógenos pueden ser una buena opción inicial principalmente en mujeres en edad fértil, aunque la respuesta es muy variable. Dada la referencia de mejora en los síntomas en casos de mujeres con HHT y cáncer de mama tratadas con tamoxifeno, la unidad de HHT del Hospital Sierrallana junto al Centro de Investigaciones Biológicas se planteó un estudio observacional con raloxifeno a dosis de 60 mg/día en 19 pacientes con HHT y osteoporosis con mejoría en cantidad y frecuencia de epistaxis en un 72% de los casos. A nivel molecular, el raloxifeno incrementa los niveles de endoglin y ALK1, así como la expresión de mRNA, estimula la actividad del promotor de ambos genes y a nivel funcional mejora la tubulogénesis y la migración de las células endoteliales⁽¹³⁾. Gracias a estos estudios, el raloxifeno ha obtenido la calificación de fármaco huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Tras la comunicación de un caso de HHT con afectación hepática severa que experimentó una notable mejoría tras la administración de bevacizumab (antiangiogénico con acción selectiva *anti vascular endothelial growth factor* VEGF-A, el uso de antiangiogénicos está en primera línea de investigación⁽¹⁴⁾. Aunque los sangrados nasales y las lesiones cutáneas y gastrointestinales así como las hepáticas parecen mejorar únicamente mientras se administra el fármaco, su perfil y los potenciales efectos secundarios hacen necesarios resultados de ensayos para evaluar eficacia y seguridad. En esta línea de efecto antiangiogénico sumado al antiinflamatorio, la talidomida a dosis de 100 mg/día también se ha mostrado eficaz en series pequeñas de pacientes para el manejo de epistaxis y de afectación gastrointestinal⁽¹⁵⁾. Casos aislados de regresión de síntomas con interferón 2β, tacrolimus y bleomicina se han documentado. Si la terapia farmacológica es ineficaz, los tratamientos quirúrgicos menores (escleroterapia nasal, electrocoa-

gulación con argón plasma o láser) o los mayores (septodermoplastia, oclusión nasal) pueden aportar beneficios para el control y estabilización.

Tratamiento de los sangrados gastrointestinales

El manejo farmacológico es similar al comentado para la afectación nasal, habiéndose realizado ensayos aislados con tratamiento hormonal y con talidomida. La electrocoagulación de las lesiones a este nivel se debe realizar únicamente en caso de sangrado activo.

Tratamiento de afectación hepática

La mayoría de los pacientes con daño hepático están asintomáticos. En casos avanzados con insuficiencia cardíaca de alto gasto no controlable con fármacos, cirrosis en estadios avanzados o isquemia biliar, la única opción es el trasplante hepático, no recomendándose la realización de embolizaciones selectivas. El tratamiento con fármacos antiangiogénicos está en estudio.

Tratamiento de malformaciones arteriovenosas pulmonares

El riesgo de trombosis cerebral por embolismo paradójico en el contexto de *shunt* dcha.-izda. parece independiente del tamaño de la arteria aferente de la lesión, recomendándose la embolización con *coils* electrolargables o con dispositivos tipo Amplatzer, de todas las lesiones accesibles. La profilaxis antibiótica se debe recomendar aún después del tratamiento intervencionista. Se debe realizar un TAC torácico control a los 6-12 meses de la embolización para descartar recanalización de las lesiones tratadas o aparición de nuevas por redistribución.

Tratamiento de malformaciones arteriovenosas cerebrales

Los tratamientos de estas lesiones se basan habitualmente en técnicas de embolización, radiocirugía o cirugía clásica dependiendo del tipo de lesión y su localización.

Diagnóstico diferencial de la HHT

Existen otras patologías hereditarias con sintomatología hemorrágica que presentan similitudes con la HHT aunque se distinguen en su patrón de transmisión, patogenia, clínica y tratamiento.

Enfermedad de Von Willebrand

Es una patología congénita con transmisión autosómica, y prevalencia del 1-3% (constituye la enfermedad hemorrágica hereditaria más frecuente que presenta un déficit cuantitativo y/o cualitativo de factor Von Willebrand (FVW). Existen tres tipos (1 y 2 con herencia autosómica dominante y 3 recesiva, siendo este último el más grave por déficit completo, aunque el menos habitual). La manifestación clínica más característica es la hemorragia mucosa, por este motivo es preciso realizar un diagnóstico diferencial con la HHT. El diagnóstico se determina por la historia personal, pruebas de laboratorio (alteración del funcionamiento plaquetario y descenso de los niveles de FvW (en la tipo 2 puede existir trombocitopenia), y antecedentes familiares.

Hemofilia

Es una patología congénita con herencia recesiva ligada al cromosoma X. La tipo A se debe a déficit de factor VIII y la B al de factor IX. En pruebas de laboratorio se objetiva alargamiento del APTT, dosificándose los niveles de los factores implicados y realizándose estudio genético. Las manifestaciones clínicas incluyen sangrados en cuantía variable dependiendo de los valores de los factores implicados.

Anemia ferropénica en la HHT

La clínica de hemorragia mucosa nasal y gastrointestinal en HHT favorece la anemia ferropénica cuya primera línea de tratamiento es la terapia férrica (oral es suficiente en muchos casos, en otros se precisa administración vía parenteral (i.v.) preferible con hierro-sucrosa o carboximaltoza. En casos de múltiples transfusiones de hemoderivados la sobrecarga de hierro puede condicionar efectos secundarios a nivel hepático/cardiaco. El tratamiento con eritropoyetina no sería recomendable en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica.

Otras terapias en la HHT (riesgos hematológicos)

El ácido tranexámico puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos por lo que se debe evitar en pacientes con antecedentes o riesgo trombogénico elevado, al igual que ocurre con la talidomida y el raloxifeno. El bevacizumab i.v. presenta riesgo de trombosis (arterial o venosa) y de citopenias.

HHT y enfermedad tromboembólica

Se ha observado que los pacientes con HHT presentan una elevación de los niveles de FVIII:Ag en plasma⁽⁴⁶⁾ correlacionada con la edad, niveles de fibrinógeno, presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares y con el uso de suplementos de hierro. Las células endoteliales de la microcirculación pulmonar sintetizan FVIII, lo que podría explicar la disregulación en sus niveles en pacientes con HHT y afectación pulmonar⁽⁴⁷⁾. La elevación de FVIII aumenta el riesgo trombótico y, aunque se precisan estudios adicionales en este sentido dado que muchas de las opciones terapéuticas predisponen a fenómenos trombóticos, el tratamiento debe ser individualizado, valorando riesgo-beneficio. Finalmente, también se ha observado una asociación de HHT con genotipo FV Leiden.

HHT y anticoagulación

La HHT no representa una contraindicación absoluta para la anticoagulación. Hay casos en los que se puede considerar la realización de profilaxis de enfermedad tromboembólica, el tratamiento anticoagulante o el tratamiento antiagregante a pesar de que pueden condicionar un aumento en la cuantía de los sangrados nasales/gastrointestinales, siempre considerando el riesgo/beneficio. Sería aconsejable la evaluación previa por parte de otorrinolaringología para considerar la realización de técnicas de estabilización previas al inicio del tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000; 91(1):66-7.
2. Fernández-L A, Sanz-Rodríguez F, Zarrabeitia R, et al. Mutation study of Spanish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1. *Hum Mutat* 2006; 27:295.
3. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004; 363(4):852-9
4. Govani FS, Shovlin C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(7):860-71.
5. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo C. An epistaxis severity score for hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2010; 120(4):838-43.
6. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology* 2000; 55(7):959-64.
7. Parra JA, Bueno J, Zarauza J et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J* 2010; 35(6):1279-85.

8. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011; 48(2): 73-87.
9. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006; 26(9):1040-6.
10. Núñez Viejo MA, fernández Montes A, Hernández Hernández JL et al. Rendu Osler disease with hepatic involvement: first transplant in Spain. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(12):552-5.
11. Mager JJ, Gussem EM, Disch FJ et al. A pilot study on the effect of acetylcysteine on epistaxis and quality of life in HHT. *Hematol Meet Rep* 2007:19.
12. Fernandez-L A, Garrido Martín EM, Sanz-Rodríguez F et al. Therapeutic actino of tranexamic acid in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): regulation of ALK1/endogline pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2007; 97:254-62.
13. Albiñana V, Bernabeu-Herreo E, Zarrabeitia R, Bernabeu C, Botella L. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010; 103:524-34.
14. Mitchell A, Adams L et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transplant* 2008; 14:210-3.
15. Kersemaekers MAH, Westermann CJ, Mager JJ et al. Thalidomide for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hematol Meet Rep* 2007; 1:22-3.
16. Shovlin C, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007; 98:1031-9.
17. Shovlin C, Angus G, Manning RA et al. Endothelial cell processing and alternatively spliced transcripts of factor VIII: potential implications for coagulation cascades and pulmonary hypertension. *PloS One* 2010; 5:e9154.

MASTOCITOSIS SISTÉMICAS

L. ESCRIBANO, I. ÁLVAREZ TWOSE,
A. GARCÍA MONTERO, M.^ªJ. ACEVEDO,
A. MATITO, J.M. MORGADO, L. SÁNCHEZ
MUÑOZ, C. TEODOSIO, A. ORFAO;
RED ESPAÑOLA DE MASTOCITOSIS

*Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla
La Mancha. Hospital Virgen del Valle. Toledo.
Servicio General de Citometría. Instituto de
Biología Molecular y Celular del Cáncer. Centro de
Investigación del Cáncer/IBMCC (CSIC-USAL), y
Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca*

Concepto

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por la presencia de mastocitos (MC) clonales en diversos tejidos como la piel, la médula ósea (MO), el tubo digestivo y el hueso, entre otros. En los estadios iniciales de la enfermedad no existe una proliferación evidente de MC y su nú-

mero en los diversos órganos es bajo lo que dificulta el diagnóstico con los métodos morfológicos convencionales, incluidas las técnicas inmunohistoquímicas⁽¹⁾.

Etiopatogenia

Existen dos marcadores característicos:

1) Las mutaciones somáticas activantes del MC (especialmente *Asp816Val*) en la molécula *c-kit*, el receptor para el *stem cell factor*, que hacen posible la activación y la proliferación de los mastocitos independientemente de su ligando. Dichas mutaciones se detectan en la práctica totalidad de las MS; además, los estudios de la Red Española de Mastocitosis (REMA) han permitido demostrar su presencia en otras líneas hematopoyéticas en alrededor del 20% de las MS indolentes y en un 99% de las formas agresivas⁽²⁾, lo que apoya, en estos casos, el carácter multilíneal de la enfermedad, además de ser un factor predictivo negativo para el pronóstico a largo plazo.

2) La expresión aberrante del antígeno CD25, que es prácticamente patognomónica de los MC de las MS. Estos marcadores están ausentes en una forma muy poco frecuente de la enfermedad llamada MS bien diferenciada (MSBD)^(3;4).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas en las mastocitosis sistémica indolentes (MSI) son muy variables y están relacionadas con la liberación de mediadores mastocitarios. En algunos pacientes los síntomas son continuos y requieren tratamiento intensivo mientras que en otros sólo aparecen de forma esporádica. Los síntomas más frecuentes son el prurito y el enrojecimiento con sofoco *-flushing-*, el dolor abdominal de tipo cólico con o sin diarrea, los síntomas pépticos (20%), la anafilaxia, síntomas neuropsiquiátricos como depresión, irritabilidad o disminución del nivel de atención (23%); sin embargo, la hipertensión paroxística es excepcional. En las formas agresivas los síntomas de liberación pueden ser menos llamativos, pero es habitual la presencia de síntomas constitucionales inespecíficos como astenia, sudación nocturna o pérdida de peso, así como otros derivados de la infiltración tisular. En la leucemia de mastocitos diferenciada los síntomas de liberación de mediadores pueden ser de gran intensidad con riesgo vital.

La osteoporosis está presente en cerca del 25% de las formas indolentes y puede dar lugar a fracturas patológicas. La esclerosis ósea difusa o parcheada es más frecuente en las formas agresivas y en las MSI con mutación multilíneal del *c-kit*. En las formas agresivas se detecta hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías y

en algunos casos existe hipertensión portal, ascitis y, con menor frecuencia, derrame pleural o pericárdico.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los objetivos de un diagnóstico correcto de las mastocitosis son: i) distinguir las mastocitosis cutáneas localizadas (excepcionales en las formas que comienzan en la edad adulta) de las sistémicas; ii) en los pacientes sin lesión cutánea con síntomas graves de liberación de mastocitos distinguir entre aquellos que padecen una MSI y los que son portadores de un síndrome de activación mastocitaria no clonal⁽⁶⁾; iii) establecer una clasificación con implicación en el pronóstico y que, por ello, ayude a tomar decisiones terapéuticas.

El diagnóstico de la afección sistémica se basa en datos clínicos y de laboratorio y, de forma especial, en el estudio de MO. Un estudio de médula ósea convencional basado en la citología, histología e inmunohistoquímica puede confirmar el carácter sistémico de la enfermedad siempre que exista un aumento de MC pero carece de utilidad para una correcta clasificación de la misma. Para el estudio morfológico de las extensiones de MO se deben emplear las tinciones de azul de toluidina y MGG. El estudio histológico debe incluir las tinciones inmunohistoquímicas para triptasa, c-kit y CD25. El estudio del inmunofenotipo mediante la citometría de flujo es el método más sensible para demostrar la presencia de mastocitos CD25 positivos, incluso en pacientes con un porcentaje de mastocitos muy bajo, lo que sucede en el 100% de las SM si se exceptúan las MSBD. El estudio de las mutaciones del c-kit, especialmente en pacientes con baja carga mastocitaria, debe realizarse en MC purificados y si es positiva el estudio debe ampliarse a las líneas mieloides y linfoides purificadas para determinar si la mutación está restringida al mastocito o es multilineal⁽⁶⁾.

Existen otros parámetros útiles para la clasificación de las mastocitosis. Los valores de la triptasa en el suero están elevados (por encima de 11,5 ng/ml) en cerca del 80% de las MSI. Por otra parte, en los adultos, la presencia de mastocitosis cutánea comprobada por biopsia predice la afectación sistémica en más del 95% de los casos.

Pronóstico

Está en relación con la forma clínica de la enfermedad; así en las mastocitosis cutáneas puras y MSI con mutación del KIT restringida al mastocito en pronóstico es excelente con una esperanza de vida similar a la de la población sin mastocitosis. Sin embargo en las MSI con mutación multilineal del *c-kit* aumenta la probabilidad de progresión a una mastocitosis sistémica agresiva a

una leucemia aguda o a un síndrome mielodisplásico; por ello el estudio de la mutación del c-kit en todas las líneas hematopoyéticas es vital para establecer el pronóstico de la enfermedad⁽⁷⁾. El pronóstico de las formas agresivas es desfavorable a medio plazo, pero debe tenerse en cuenta que la mayoría de ellas evolucionan a partir de una fase indolente previa. En las formas asociadas a hemopatías el pronóstico depende del tipo de mastocitosis (indolente o agresiva), del patrón de mutación del c-kit (restringida al mastocito o multilineal) y del tipo de hemopatía asociada; además, debe tenerse en cuenta si la neoplasia asociada expresa o no la mutación del c-kit; es decir, si ambas enfermedades derivan o no de la misma clona patológica. En la leucemia de mastocitos el pronóstico suele ser infausto a corto plazo.

Tratamiento

Se debe disponer de protocolos específicos para situaciones de riesgo como la anestesia general o los estudios radiológicos con contraste yodado.

Para el tratamiento de los síntomas debidos a la liberación crónica de mediadores puede emplearse el cromoglicato de sodio oral junto con medicamentos que bloqueen los receptores H₁ y H₂ de la histamina. En caso de falta de respuesta puede resultar útil el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos o la prednisona, entre otros. El uso de tratamientos citoreductores no está justificado en las mastocitosis indolentes salvo en fase de progresión.

En las formas agresivas puede estar indicada la esplenectomía cuando existe esplenomegalia con hiperesplenismo. El interferón alfa sigue siendo el tratamiento de primera línea en las formas agresivas, sólo o en combinación con hidroxiurea. Excepcionalmente puede considerarse su uso en la osteoporosis grave en ciertas mastocitosis sistémicas indolentes, sólo o en combinación con bisfosfonatos. La 2-clorodesoxiadenosina debe considerarse como tratamiento de segunda línea en las formas agresivas resistentes o con intolerancia al interferón. En relación con los inhibidores de tirosinacinas, el imatinib es ineficaz en las formas con mutación del c-kit en el exón 17, pero debe considerarse como el tratamiento de primera línea en una forma poco frecuente de la enfermedad llamada mastocitosis bien diferenciada caracterizada por la ausencia de mutaciones del c-kit en el exón 17. Se han descrito casos aislados con respuesta al PKC412 y más raramente al dasatinib.

Agradecimientos

Los trabajos que han permitido la presente revisión han sido subvencionados por: Ministerio de Sanidad y

Asuntos Sociales (FIS/FEDER PS09/00032); Junta de Comunidades de Castilla La Mancha (FISCAM 2007/36, FISCAM 2010/008, FISCAM 2008/46G-2010 C-002); Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain (PS09/00032 and RETICS RD06/0020/0035-FEDER); Junta de Castilla y León (Grant SAN1778/2009 and GR37) y Fundación Española de Mastocitosis (FEM 2010).

Referencias bibliográficas

1. Horny HP, Metcalfe DD, Bennet JM, Bain BJ, Akin C, Escribano L, Valent P: Mastocytosis; in Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, IARC, 2008, pp 54-63.
2. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, Aldanondo I, Sanchez L, Dominguez M, Botana LM, Sanchez-Jimenez F, Sotlar K, Almeida J, Escribano L, Orfao A: KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders. A prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372.
3. Escribano L, Orfao A, Diaz-Agustin B, Villarrubia J, Cervero C, Lopez A, Marcos MA, Bellas C, Fernandez-Canadas S, Cuevas M, Sanchez A, Velasco JL, Navarro JL, Miguel JF: Indolent systemic mast cell disease in adults: immunophenotypic characterization of bone marrow mast cells and its diagnostic implications. *Blood* 1998;91:2731-2736.
4. Teodosio C, Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Sanchez-Munoz L, varez-Twose I, Nunez R, Schwartz LB, Walls AF, Escribano L, Orfao A: Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:719-726.
5. Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Esteban-Lopez MI, Vega A, Mateo MB, Alonso Diaz de Durana MD, de la Hoz B, Del Pozo MD, Caballero T, Rosado A, Sanchez-Matas I, Teodosio C, Jara-Acevedo M, Mollejo M, Garcia-Montero A, Orfao A, Escribano L: Clinical, biological and molecular characteristics of systemic mast cell disorders presenting with severe mediator-related symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1269-1278.
6. Sanchez-Munoz L, varez-Twose I, Garcia-Montero AC, Teodosio C, Jara-Acevedo M, Pedreira CE, Matito A, Morgado JM, Sanchez ML, Mollejo M, Gonzalez-de-Olano D, Orfao A, Escribano L: Evaluation of the WHO criteria for the classification of patients with mastocytosis. *Mod Pathol* 2011.
7. Escribano L, Alvarez-Twose I, Sanchez-Munoz L, Garcia-Montero A, Nunez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Garcia-Cosio M, Bellas C, Orfao A: Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:514-521.

ENFERMEDAD DE GAUCHER. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

P. GIRALDO^{1,2,4}, P. ALFONSO^{2,4}, P. IRÚN^{3,4}, M. POCOVÍ^{3,4}

¹ Servicio de Hematología; ² Unidad de Investigación Traslacional. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza; ³ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza.

⁴ Unidad 752 del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

La enfermedad de Gaucher (EG), es el paradigma de las enfermedades de depósito lisosomal, está provocada por el defecto en la actividad de la enzima glucocerebrosidasa (BGC) producida en los lisosomas de la línea celular del monocito-macrófago⁽¹⁾. Como consecuencia, el complejo gluco-lipídico procedente de la degradación de las membranas celulares se acumula en el citoplasma de los monocitos que se transforman en macrófagos activados denominados células de Gaucher, no hay que olvidar que el monocito-macrófago es una célula muy comprometida en el sistema inmune y que en estos pacientes se produce una situación de activación crónica del sistema que induce un proceso de inflamación crónica⁽²⁾. Las características clínicas de la enfermedad incluyen anemia, trombocitopenia y hepato-esplenomegalia, en algunos subtipos de la enfermedad se desarrollan problemas neurológicos graves como en los tipos 2 y 3⁽³⁾. Las complicaciones óseas, pueden ser importantes como osteonecrosis y fracturas patológicas, que originan alteraciones funcionales y discapacidad en los tipos 1 y en algunas variantes de los tipos 3. En el curso evolutivo de la enfermedad y a pesar del tratamiento enzimático sustitutivo los pacientes con el tipo 1 tienen un mayor riesgo para desarrollar mieloma múltiple o enfermedad de Parkinson^(4,5).

Han pasado ya 20 años desde la primera infusión del tratamiento enzimático sustitutivo (TES), introducido en 1991, inicialmente con el extracto obtenido de placenta humana modificado (alglucerasa [Ceredase[®], Genzyme Corporation, MA, EE. UU.])⁽⁶⁾. Posteriormente, fue sustituida por la formulación recombinante de BGC obtenida por ingeniería genética en células de ovario de hámster chino (CHO), imiglucerasa [Cerezyme[®], Genzyme Corporation, MA, EE. UU.])⁽⁷⁾. Desde entonces, los pacientes que reciben regularmente infusiones IV periódicas de imiglucerasa obtienen una mejoría o estabilización de las alteraciones hemáticas y una reducción de los volúmenes viscerales hepato-esplénicos, así como mejoría o estabilización de la enfermedad ósea, especialmente en los

pacientes que inician tratamiento precozmente⁽⁹⁾. En nuestra experiencia, la respuesta al TES en España ha sido muy favorable⁽⁹⁾.

Desafortunadamente, el TES carece de efecto sobre la afectación neurológica de la EG, ya que debido al gran tamaño de la molécula no es posible que atraviese la barrera hemato-encefálica. La dosis y pauta de administración de imiglucerasa es similar a la de su precursor alglucerasa y su eficacia también lo es, tal como se demostró en el ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad realizado con imiglucerasa vs. alglucerasa, a dosis de 60 unidades/kg de peso cada 2 semanas^(10,11). A pesar de ello la dosis óptima de TES aún no está bien definida, inicialmente y siguiendo las recomendaciones del fabricante la dosis estándar es 60 U/kg cada dos semanas, sin embargo Beutler demostró en 1992⁽¹²⁾, que el efecto terapéutico a medio plazo era similar utilizando dosis bajas de 2,3 U/kg iv tres veces por semana, lo que reducía notablemente el coste anual de la droga⁽¹³⁾, pero impacta negativamente en la calidad de vida de los afectados. Un segundo ensayo clínico realizado para comparar la administración de dosis altas de imiglucerasa, 60 U/kg cada 2 semanas frente a dosis bajas de 15 U/kg de peso 3 veces por semana cada 2 semanas demostró eficacia similar a largo plazo⁽¹⁴⁾.

La EG es una de las enfermedades de depósito lisosomal más frecuente, la incidencia aproximada es de 1 caso por 60.000 habitantes⁽¹⁵⁾. Es más frecuente entre los individuos de ascendencia judía Ashkenazí, donde no cumple criterio de enfermedad rara, ya que la incidencia es de 1/450⁽¹⁶⁾. A pesar de que es posible tratar a los pacientes de EG mediante trasplante de precursores hematopoyéticos (TMO), la disponibilidad de donante, la morbilidad del procedimiento y las enfermedades relacionadas con el trasplante, así como la disponibilidad del TES, ha limitado su aplicación⁽¹⁷⁾.

Hasta el año 2009, más de 5.000 pacientes habían sido tratados en el mundo con imiglucerasa, sin embargo es posible utilizar otra estrategia terapéutica mediante la inhibición del sustrato lo que disminuye sustancialmente el depósito de material no degradado. En 2003 miglustat (Zavesca®; Actelion Pharmaceuticals, Allschwil/Basilea, Suiza), un iminoazúcar inhibidor de la síntesis de sustrato, una pequeña molécula eficaz por vía oral, recibió la aprobación por las agencias reguladoras en EE. UU. y en 2004 en la UE en indicación para pacientes con EG en los que el TES no es una opción⁽¹⁸⁾. En la actualidad el fármaco también tiene la autorización para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick C.

En junio 2009 los problemas derivados del desabastecimiento de imiglucerasa a nivel mundial, provocaron limitaciones en el suministro de la enzima lo que motivó que el Grupo Europeo de Enfermedad de Gaucher (EWGGD) estableciera unas recomendaciones para ga-

rantizar el tratamiento a los niños y a los adultos más afectados⁽¹⁹⁾; sin embargo, los pacientes sufrieron limitaciones en la dosis o discontinuación del tratamiento⁽²⁰⁾.

Por este motivo las investigaciones clínicas que se estaban llevando a cabo con otras dos nuevas formulaciones de enzimas recombinantes experimentaron un importante impulso para completar los ensayos clínicos con velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa con el objetivo de proporcionar una alternativa de tratamiento enzimático para los pacientes sintomáticos con EG.

Otras enzimas sustitutivas

Se han desarrollado dos nuevas opciones de TES para la EG que han finalizado los ensayos en fase III: velaglucerasa alfa⁽²¹⁾ y taliglucerasa alfa⁽²²⁾, las diferencias se deben al procedimiento de obtención en líneas celulares de diferente origen. Ambas enzimas han sido ya aplicadas en ensayo clínico en dos diferentes dosis a pacientes no tratados previamente, así como en pacientes que habían estado expuestos anteriormente a imiglucerasa.

Las ventajas para velaglucerasa alfa (VPRIV®) derivan fundamentalmente del proceso de obtención, se produce en fibroblastos humanos al introducir un gen de activación y la secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la enzima humana normal. A diferencia con Imiglucerasa que presenta en la secuencia de aminoácidos una mutación puntual en el aminoácido 495.

En el caso de taliglucerasa alfa (UPLYSO™; Terapéutica Protalix, Carmiel Israel) la obtención de la enzima se realiza en células vegetales, mediante un procedimiento de alto rendimiento en biorreactores desechables, el sistema es fácilmente ampliable y permanece libre de exposición a tejidos de mamífero y, por tanto, exento de riesgo de contaminación vírica.

Ensayos clínicos con taliglucerasa alfa

Taliglucerasa alfa se aplicó inicialmente en un ensayo fase I a voluntarios sanos⁽²²⁾, seguidamente la FDA en USA estimó innecesario realizar un estudio de fase II, por lo que se pasó directamente a ensayos clínicos fase III, el primer ensayo clínico seminal fue multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con 30U/kg cada /2 semanas vs 60U/kg cada/2 semanas durante 9 meses en pacientes adultos sintomáticos, no tratados previamente. La variable principal era la reducción de volumen del bazo evaluada por resonancia magnética mediante una metodología uniforme con lectura centralizada⁽²³⁾. El objetivo del estudio se ha conseguido y los resultados fueron presentados en el Annual WORLD Symposium 2010, Miami FL, February 10-12, 2010. No se han producido reacciones secundarias graves y todos

los acontecimientos adversos relacionados con la droga fueron leves-moderados y transitorios. En dos pacientes se detectaron anticuerpos antitaliglucerasa no neutralizantes (6%) y dos presentaron reacciones de hipersensibilidad. Hubo diferencias estadísticamente significativas para todas las variables de eficacia, en especial para la reducción del volumen esplénico respecto al valor basal ($p < 0,0001$). Otros ensayos en fase III están en curso, incluyendo pacientes pediátricos. El 25 de febrero de 2011, fecha prevista por la FDA para la aprobación de taliglucerasa alfa en USA, la agencia solicitó más datos en el estudio de cambio de imiglucerasa a taliglucerasa y en el estudio de extensión, el proceso está en marcha y se espera la aprobación en fechas próximas.

Recientemente, Protalix ha anunciado el desarrollo de un nuevo proyecto con taliglucerasa alfa, mediante liofilizado de células de zanahoria que expresan la glucocerebrosidasa recombinante humana y que puede ser administrado por vía oral⁽²⁴⁾.

Experiencia con velaglucerasa alfa

La enzima recombinante velaglucerasa alfa fue aprobada por la FDA tras el estudio pivotal fase I/II de nueve meses y extensión en fase abierta, inicialmente se administró velaglucerasa alfa a dosis de 60U/kg/ en infusión de 60 minutos cada dos semanas, a doce pacientes adultos sintomáticos con anemia, no esplenectomizados. La variable principal era conseguir el aumento de la concentración de hemoglobina. Once pacientes completaron la fase I/II; y diez entraron en el estudio de extensión, completando nueve pacientes 48 meses de tratamiento. No se han producido reacciones adversas relacionadas con el tratamiento ni abandonos del estudio. Tampoco se detectaron anticuerpos anti-velaglucerasa en ninguno de los pacientes. A los nueve meses del inicio del tratamiento, se había alcanzado el objetivo principal con incremento medio porcentual de hemoglobina del 19,2% ($p < 0,004$) y a los 48 meses del 21,7%. El incremento en el recuento de plaquetas fue del 67,6% a los nueve meses y del 157,8%, a los 48 meses. También se apreciaba reducción del volumen hepático, (-18,2%), y del (-42,8%), igualmente la reducción del volumen esplénico fue del (-49,5%) y (-79,3%) a los 9 y 48 meses respectivamente. A los 24 meses del inicio del tratamiento, todos los pacientes habían normalizado los niveles de hemoglobina, y todos excepto uno el recuento de plaquetas ($>100 \times 10^9/L$), todos los pacientes recuperaron la normalidad del volumen hepático y tuvieron una reducción $> 50\%$ del volumen esplénico⁽²⁵⁾.

En resumen, el ensayo pivotal, demostró que velaglucerasa alfa es un fármaco tan eficaz como imiglucerasa, bien tolerado, que no induce producción de

anticuerpos, ni reacciones de hipersensibilidad y que tampoco induce efectos adversos graves relacionados con la enzima. El estudio de farmacocinética, no revela diferencias importantes entre imiglucerasa y velaglucerasa. La eficacia de velaglucerasa alfa se ha evaluado en la fase de extensión. Después de un año, todos los pacientes mantuvieron los objetivos del tratamiento presentes en el momento basal y alcanzaron ≥ 2 objetivos más⁽²⁶⁾. A los cuatro años, todos los pacientes habían alcanzado los objetivos para los cinco parámetros clínicos (hemoglobina, plaquetas, volumen hepático, volumen esplénico, densidad mineral ósea). Estos logros se consideran "precozes", ya que en el Registro Internacional se habían considerado como objetivos a alcanzar a los cinco años.

Los diez pacientes incluidos en el estudio de extensión, tenían afectación ósea relacionada con la enfermedad Gaucher. Se valoró por densitometría mineral ósea (DMO, utilizando energía dual de rayos X de absorciometría, DEXA) comparando T-score y Z-score con el de las personas sanas de la misma edad y sexo. Siguiendo los criterios de la OMS, sólo un paciente tenía valores normales en la exploración basal, a los 24 y 36 meses la evaluación demostró mejoría de la densidad ósea con significación estadística⁽²⁷⁾.

Un total de 99 pacientes han participado en tres ensayos fase III con velaglucerasa alfa: en el TKT-032 se incluyeron 25 pacientes mayores de 4 años con anemia y no tratados previamente, recibieron velaglucerasa alfa durante 12 meses, comparando dosis de 45 U/kg vs. 60U/kg ambos grupos de pacientes alcanzaron el mismo cambio medio en la concentración de hemoglobina (2,4 g/dL).

El TKT-039 es un estudio ciego en primera línea para comparar velaglucerasa vs. imiglucerasa a dosis de 60 U/kg durante 12 meses, realizado en 34 pacientes mayores de 3 años con anemia. El tercero TKT-034 estudio abierto de cambio a velaglucerasa alfa⁽²⁸⁾ en pacientes mayores de 9 años que habían recibido imiglucerasa durante 30 meses y se mantenían estables a la misma dosis durante los 6 meses previos al cambio y habían mantenido la misma dosis durante 12 meses. Los parámetros hematológicos se mantuvieron estables y ningún paciente requirió ajuste de dosis. Al igual que en el ensayo pivotal, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y transitorios y se resolvieron sin secuelas.

El 26 de febrero de 2010, la FDA aprobó velaglucerasa alfa (VPRIVTM; Shire HGT, Cambridge MA, EE. UU.), para pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 en EE. UU. El 27 de agosto de 2010 se aprobó la autorización de comercialización en Europa como medicamento huérfano por el procedimiento centralizado de la EMA, que lo extiende en más de 30 países europeos. Otros países en los que se ha aprobado velaglucerasa alfa son Canadá, Brasil y Suiza.

Indicaciones para velaglucerasa alfa (Vpriv®)

Sobre la base de los datos de los ensayos clínicos, velaglucerasa alfa está indicada actualmente para el tratamiento de niños y adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1. La menor tasa de reacciones alérgicas y la escasa formación de anticuerpos proporciona ventaja a velaglucerasa alfa. El perfil de eficacia es comparable al de imiglucerasa, y como las restantes enzimas, velaglucerasa no influye en los signos y síntomas neurológicos de los tipos 2 y 3. Sin embargo, la percepción de que esta enzima es más segura por el porcentaje más bajo de reacciones alérgicas y quizás un poco más eficaz, según los resultados de los estudios clínicos, y la identidad en la secuencia de aminoácidos con la glucocerebrosidasa de tipo silvestre y⁽²⁹⁾, pueden ser razones para que este medicamento sea una buena alternativa a la imiglucerasa.

Otras aproximaciones terapéuticas

Miglustat se ensayó en tres estudios clínicos en adultos, abiertos, no comparativos, y uno aleatorizado, abierto, comparando miglustat vs. TES y en combinación⁽³⁰⁻³³⁾. La incidencia global de efectos adversos gastrointestinales oscila entre 36-96% de carácter generalmente leve y transitorio. Los más comunes fueron: diarrea, flatulencia y dolor abdominal, además algunos pacientes presentaron náuseas, estreñimiento y vómitos, que se consideraron como no relacionados en el 35%, 46% y 73% de los casos respectivamente.

El primer informe publicado de efectos adversos gastrointestinales en el tratamiento con miglustat (100-300 mg t.i.d) en EG1 provenía del ensayo pivotal, en fase I/II abierto a 12 meses y del estudio de extensión a 24 meses, en 28 adultos con^(30,32). La diarrea (generalmente de intensidad leve, 2-3 deposiciones/día) se produjo al inicio del tratamiento en 22/28 (79%) de los pacientes y desapareció de forma espontánea o tras tratamiento con loperamida o fosfato de codeína. Dos pacientes se retiraron del estudio inicial de 12 meses (en las semanas +4 y +5) debido a los efectos adversos gastrointestinales. Entre los 18 pacientes que entraron en el estudio de extensión, el porcentaje de pacientes que presentaron diarrea (86%) durante los 6 primeros meses y después se redujo a (36%) a los 36 meses, ningún paciente se retiró del tratamiento por los efectos adversos gastrointestinales. En la extensión a 12 meses, del estudio en fase I/II abierto para la búsqueda de dosis en 18 pacientes adultos con EG1 tratados con miglustat (50 mg dos veces a 100 mg tres veces al día), la incidencia global de diarrea fue de 17/18 pacientes (94%)⁽³³⁾. La diarrea fue generalmente leve y se produjo principal-

mente durante el primer mes de tratamiento (78%), un paciente abandonó el tratamiento a los 3 meses por esta causa. La flatulencia y el dolor abdominal aparecieron en 9/18 pacientes durante los primeros 6 meses del tratamiento. Las dosis bajas de miglustat (50 mg tres veces/día) no reduce la incidencia de efectos adversos gastrointestinales vs. dosis terapéuticas (100 mg tres veces/día)⁽³⁰⁾. Sin embargo, la diarrea también respondió bien al tratamiento con loperamida o con dieta libre de hidratos de carbono.

Elstein *et al.*⁽³¹⁾ publicaron los datos del ensayo fase II aleatorizado, analizando la tolerancia gastrointestinal a los 6 meses, comparando miglustat 100 mg t.i.d. vs. TES únicamente y con la combinación (miglustat 100 mg t.i.d. + TES), seguido de mantenimiento a 18 meses con miglustat. En total, 36 pacientes adultos con EG1 presentaron a los 6 meses del inicio del tratamiento, manifestaciones gastrointestinales con diarrea, flatulencia y dolor abdominal en 30/34 (88%), 14/34 (41%) y 13/34 (38%).

La incidencia de efectos adversos disminuyó y se mantuvo baja durante el tratamiento de mantenimiento con miglustat: 14/28 (50%), 6/28 (21%) y 8/28 (29%), respectivamente, a los 6-12 meses, y 8/19 (42%), 4/19 (21%) y 4/19 (21%), respectivamente, a los 18-24 meses⁽³³⁾.

Los estudios post-autorización de vigilancia de la seguridad demuestran que la frecuencia de efectos adversos gastrointestinales observados entre los pacientes tratados con miglustat en la clínica diaria y registrados en el programa de vigilancia postautorización de seguridad, en general habían sido menores que los observados durante los ensayos clínicos iniciales. Esto posiblemente refleja el mejor control de los trastornos gastrointestinales, la adherencia a una dieta controlada y un mayor uso de antidiarréicos⁽³⁵⁻³⁷⁾. Sin embargo, los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos producen un sesgo con una estimación a la baja de la prevalencia de trastornos gastrointestinales.

En los primeros 28 pacientes con EG1 que formaron parte del estudio ZAGAL tratados en la práctica clínica diaria –manteniendo las recomendaciones de reducción en la ingesta de carbohidratos de la dieta durante las primeras semanas del tratamiento con miglustat–, se registraron alteraciones gastrointestinales leves en 3/25 (12%) en los pacientes que recibieron miglustat, 100 mg t.i.d. durante 12 meses⁽³⁸⁾. Entre los pacientes sometidos a terapia de mantenimiento a largo plazo con miglustat tras TES, los efectos adversos gastrointestinales aparecieron en 6/28 (21%) en los 48 meses de seguimiento⁽³⁹⁾. Tanto en el análisis a 6 meses como a los 48 meses, los efectos adversos gastrointestinales fueron reversibles manteniendo una dieta reducida en hidratos de carbono. Una justificación de la escasa incidencia

de efectos adversos gastrointestinales, en relación a otros estudios, podría ser que los pacientes del estudio ZAGAL, tienen hábitos alimentarios de estilo mediterráneo con baja ingesta de lácteos e hidratos de carbono lo que puede tener cierta influencia en la incidencia de estos trastornos⁽⁴⁰⁾. La seguridad de miglustat postautorización en el programa de vigilancia –IS– se inició en marzo de 2003 en cumplimiento de la normativa de la UE tras la aprobación de miglustat en EG1. A los 5 años de seguimiento, en 122 pacientes con EG1 tratados en práctica clínica habitual, el perfil de seguridad y de tolerancia de miglustat fue similar al de los ensayos clínicos⁽⁴¹⁾. Solamente 14 (11%) de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos gastrointestinales, en los primeros 6 meses de tratamiento.

El carácter transitorio de los efectos adversos gastrointestinales puede explicarse por dos mecanismos: la inducción de la actividad glucosidasa en el intestino delgado y la mayor capacidad para la fermentación en el ciego, a través de la adaptación de la microflora^(42,43). La experiencia general con la utilización de miglustat en diferentes países ha demostrado que las modificaciones en la dieta pueden tener impacto positivo sobre la tolerancia gastrointestinal de miglustat⁽⁴⁴⁾.

Otro inhibidor de sustrato en fase de investigación clínica es el tartrato de Eliglustat, tratamiento oral para la enfermedad de Gaucher tipo 1, que se ha demostrado capaz de mejorar las manifestaciones clínicas de la enfermedad en pacientes que recibieron entre 50 o 100 mg cada 12 horas durante 1 año en un estudio abierto fase 2⁽⁴⁵⁾.

A los 2 años de tratamiento, en 20 pacientes (11 mujeres, 9 varones con edad media, 33 años) sintomáticos que presentaban esplenomegalia y trombocitopenia y/o anemia. Se ha demostrado incremento significativo ($p < 0,001$) en las variables: recuento de plaquetas (media \pm DE, $81\% \pm 56\%$), concentración de hemoglobina ($20\% \pm 15\%$), volumen esplénico ($52\% \pm 11\%$), y volumen hepático ($24\% \pm 13\%$).

Diecisiete pacientes (85%) cumplieron con los objetivos terapéuticos establecidos en ≥ 3 de los 4 parámetros. La densidad mineral ósea en columna lumbar se incrementó en un $7,8\% \pm 10,6\%$ ($p = 0,01$) y T-score $0,6 \pm 0,8$ ($p = 0,012$), con incremento de masa ósea en pacientes con osteoporosis y osteopenia. La valoración de la infiltración en médula ósea por resonancia magnética demostró reducción en 8/18 pacientes y estabilidad en 10/18 pacientes. No se han producido efectos adversos que comprometan la seguridad durante los 2 años de tratamiento.

En fase de investigación *in vitro* se encuentran moléculas de acción chaperona farmacológica cuyo desarrollo permitirá identificar su aplicación en proteínas mutantes de baja actividad.

Conclusiones

En los últimos años, las posibilidades de tratamiento en la EG seguras y eficaces se han implementado notablemente, en los próximos meses se dispondrá de 3 enzimas para administración IV y dos inhibidores de sustrato de administración oral.

Sin embargo, la investigación traslacional sigue abierta en esta entidad puesto que no está conseguida la resolución de las complicaciones de la enfermedad (afectación neurológica, pulmonar, ósea). Nuevas moléculas con actividad chaperona o la investigación en terapia génica son líneas de actuación abiertas que posiblemente ayudaran a resolver estos problemas.

Referencias bibliográficas

- Zimran A, Elstein D, Lipid storage diseases, in: M.A. Lichtman, T. Kipps, U. Seligsohn, K. Kaushansky, J.T. Prchal (Eds.), *Williams Hematology*, 8th edition, McGraw-Hill, New York, 2010, pp. 1065–1071.
- Boven LA, van Meurs M, Boot RG, Mehta A, Boon L, Aerts JM, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 122, 359–369.
- Schiffmann, R.; Vellodi, A. *Neuronopathic Gaucher disease*. In: Futerman, T.; Zimran, A., editors. *Gaucher disease*. Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis; 2007. pp.175-196.
- Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J. Inher. Metab. Dis.* 2010; 33, 167–173.
- Lo SM, Stein P, Mullaly S, Bar M, Jain D, Pastores GM et al. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: a series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types – correlation with genotype and phenotype. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 340-5.
- Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N. Engl J. Med.* 1991; 324: 1464–1470.
- Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Bannerjee TK, McKee MA et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannosylated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 33–39.
- Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin. Genet* 2008; 73: 430–440.
- Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica.* 2000;85:792-9
- Grabowski GA, Barton NM, Pastores G, Dambrosia JM, Bannerjee TK, McKee MA et al. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Int Med.* 1995; 122:33-39.
- Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007;90:157-63.
- Beutler E, Garber AM. Alglucerase for Gaucher's disease: dose, costs and benefits. *Pharmacoeconomics.* 1994;5(6):453-9.

13. Figueroa ML, Rosenbloom BE, Kay AC, Garver P, Thurston DW, Koziol JA et al. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1992;327:1632-1636.
14. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995;345:1479-1480.
15. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:657-689
16. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, Smolec JM, McPherson RA, West C, et al. Gaucher disease: Gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1993;52:85-88.
17. Rovelli AM, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation activity in Europe for inherited metabolic diseases: open issues and future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35 Suppl 1:S23-6
18. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hřebíček M et al. Novel oral treatment of Gaucher disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.*2000; 355:1481-85.
19. Hollak CE, Aerts JM, Belmatoug N, Bembi B, Bodamer O, Cappellini D et al. Guidelines for the restart of imiglucerase in patients with Gaucher disease: recommendations from the European Working Group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;44:86-7.
20. Giraldo P, Irún P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A et al. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46:115-820.-
21. Zimran A, Loveday K, Fratuzzi C, Elstein D. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2007;39:115-118.
22. Aviezer D, Brill-Almon E, Shaaltiel Y, Hashmueli S, Bartfeld D, Mizrahi S et al. A plant-derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme--a preclinical and phase I investigation. *PLoS ONE* 2009; 4(3):e4792.
23. Bracoud L, Ahmad H, Brill-Almon E, Chertkoff R. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):47-52.
24. Shaaltiel Y, Tzaban S, Raviv D, Almon E, Zimran A, Aviezer D. Oral delivery of recombinant glucocerebrosidase enzyme naturally encapsulated in carrot cells. 7th annual WORLD Symposium 2011. Las Vegas NV, February 16-18, 2011.
25. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, et al. Phase I/II and Extension Study of velaglucerase alfa (Gene-Activated™ Human Glucocerebrosidase) Replacement Therapy in Adults with Type 1 Gaucher Disease: 48 Month Experience. *Blood* 2010;115:4651-4656.
26. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46:119-123.
27. Elstein D, Foldes AJ, Zahrieh D, Cohn GM, Djordjevic M, Brutaru C et al. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. *Blood Cells Mol Dis* 2011.
28. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, et al. Efficacy and safety of velaglucerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease transitioned from imiglucerase: TKT034 and extension 2-year results. Annual Clinical Genetics Meeting (ACMG); March 16-20, 2011; Vancouver, British Columbia, Canada.
29. Brumshtein B, Salinas P, Peterson B, Chan V, Silman I, Sussman JL et al. Characterization of gene-activated human acid-beta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology.* 2010;20:24-32
30. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose Nbutyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:127-33.
31. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, Nbutyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:757-66.
32. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, non comparative study of miglustat in type 1 Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment *Clin Ther* 2005;27:1215-27.
33. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type 1 Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* 2007; 110:2296-301.
34. Mehta A. Clinical experience with substrate reduction therapy. *Eur J Intern Med* 2006;17:S13-5.
35. Hughes DA et al. Post-marketing surveillance of miglustat in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 Suppl 1:[abstract 477-P].
36. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1):A2-12.
37. Pastores GM, Elstein D, Hrebíček M, Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther* 2007;29:1645-54.
38. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. *Haematologica* 2006;91:703-6.
39. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K Fernández-Galán MA, Barez A, Franco R et al Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. *Haematologica* 2009;94:12.
40. Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, Hendriksz CJ, Kuter DJ Mengel E et al. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. In press.
41. Hollak CE, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B. Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 770-777.
42. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, et al Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 187-191.
43. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci A, Lauritano EC et al. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 163-170.
44. Pribila BA, Hertzler SR, Martin BR, Weaver CM, Savaiano DA. Improved lactose digestion and intolerance among African-American adolescent girls fed a dairy-rich diet. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 524-528.
45. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010; 116: 4095-4098.