



WORLD
SYMPOSIUM 24

Haciendo foco en
las manifestaciones
óseas de pacientes
con enfermedad de
Gaucher tipo 1

SAN DIEGO - EE. UU.

Análisis y síntesis elaborados por el staff médico de Circle Press a partir de las presentaciones del Dr. Pramod Mistry, la Dra. Priya Kishnani y el Dr. Mohsen Basiri en el *WORLD Symposium 2024*, realizado en San Diego, Estados Unidos.

Haciendo foco en las manifestaciones óseas de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Dr. Pramod Mistry

Escuela de medicina de YALE, New Haven, Estados Unidos

Dra. Priya Kishnani

Universidad de Duke, North Carolina, Estados Unidos

Dr. Mohsen Basiri

Universidad Mount Sinai, New York, NY, Estados Unidos

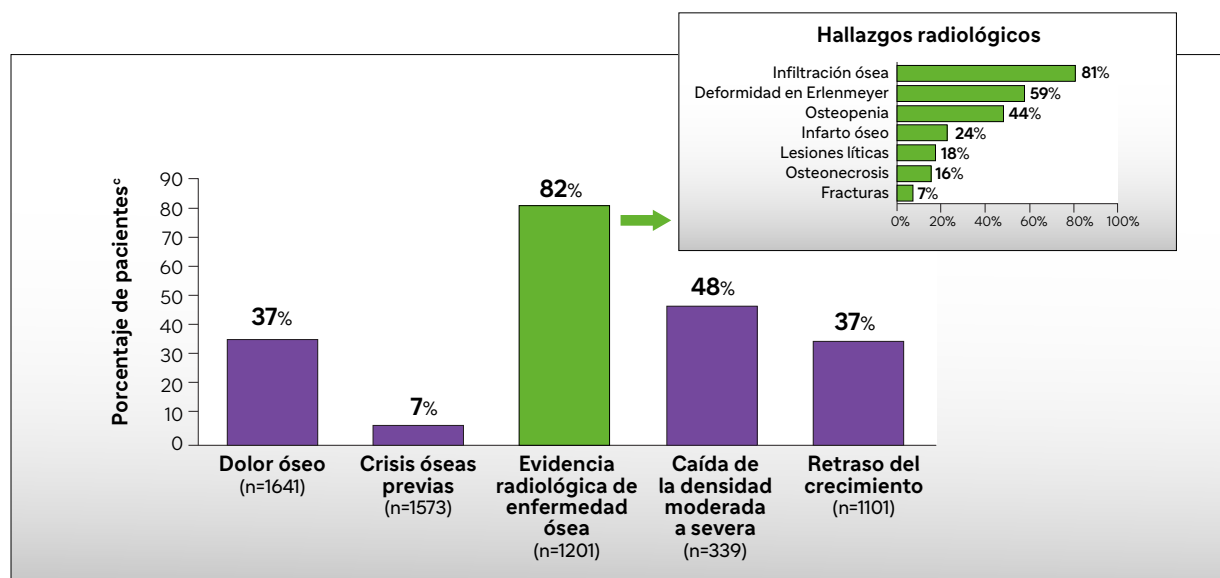
La enfermedad de Gaucher es una enfermedad por depósito lisosomal de glicolípidos con un espectro fenotípico heterogéneo. La forma conocida como “no neuropática” o tipo 1 es la que se informa con más frecuencia.¹ Las manifestaciones esqueléticas más comunes y que afectan la calidad de vida de los pacientes son el dolor óseo, la osteonecrosis, la osteopenia, las fracturas y la deformidad esquelética (giba). El registro internacional de la enfermedad de Gaucher ha enrolado un total de 6872 pacientes de todo el mundo y ha confirmado que el 94% de los pacientes muestra alguna evidencia de enfermedad ósea (**ver Cuadro 1**).²

El desarrollo de manifestaciones óseas en quienes padecen enfermedad de Gaucher tipo 1 suele estar asociado con la edad. En los niños y adolescentes, el dolor óseo puede ser la manifestación más temprana y frecuente, mientras que la osteoporosis y las fracturas son más comunes en los adultos mayores. La manifestación que suele comenzar en la niñez y perdurar durante la juventud y la adultez es la osteonecrosis. El mecanismo de daño óseo se relaciona con la ausencia de actividad de la enzima glucocerebrosidasa, que causa el depósito lisosomal de glucosilceramida (GL-1) y glucosilesfingosina (LysoGL-1). Estos biomarcadores tienen un efecto citotóxico a nivel del hueso y su depósito excesivo y progresivo genera infartos

Manifestaciones óseas en los pacientes enrolados en el registro Gaucher internacional

Cuadro 1

El **94%** de los pacientes presenta evidencia de enfermedad ósea (incluso osteonecrosis) en todas las edades^{a,b}



La prevención y reducción de las manifestaciones óseas es una meta terapéutica

^aHughes D, et al. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):966-1013. ^bCharrow J, et al. *Arch Inter Med.* 2000;160(18):2835-2843.

^cGoker-Alpan O. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):438-447.

hemorrágicos, osteonecrosis, fibrosis, pérdida cortical y osteopenia severa.^{2,3}

Los modelos animales con enfermedad de Gaucher tipo 1 han demostrado que el LysoGL-1 inhibe la diferenciación y proliferación de los osteoblastos, y este fenómeno se asocia a una mayor actividad de osteoclastos y un incremento de la reabsorción ósea.⁴ Estos mecanismos de daño celular se manifiestan en la aparición temprana de osteoporosis y el deterioro de la densidad ósea desde la niñez y la juventud en la enfermedad de Gaucher tipo 1. El inicio temprano de la terapia de reemplazo enzimático ha mostrado un efecto positivo sobre la densidad ósea, según la evaluación por densitometría. El efecto de la terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa sobre el desarrollo de osteonecrosis ha sido estudiado, y se ha concluido que el inicio de tratamiento antes de los

2 años de realizado el diagnóstico reduce en un 41% el riesgo de aparición de osteonecrosis, en comparación con el inicio tardío (más de 2 años desde el diagnóstico) **(ver Cuadro 2).**⁵

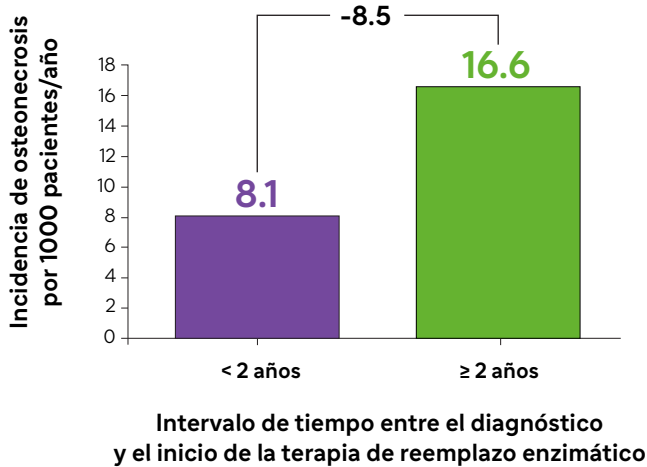
Otras manifestaciones óseas, como el dolor óseo y las crisis óseas, fueron utilizadas como parámetros para medir la eficacia de la imiglucerasa en el tratamiento a corto y largo plazo. El registro internacional mostró que en un 38% de pacientes se observó una reducción del dolor óseo luego de 12 meses de tratamiento, y un 74% de los pacientes mostró una reducción significativa de las crisis óseas al año de tratamiento **(ver Cuadro 3).**⁶

La osteonecrosis es el resultado de un escaso aporte de flujo sanguíneo a nivel córtico-medular óseo, que genera un daño irreversible y la aparición de necrosis

Inicio temprano del tratamiento e incidencia de osteonecrosis

Cuadro 2

Incidencia de osteonecrosis respecto al diagnóstico y el momento de inicio de la terapia de reemplazo enzimático



Los pacientes que inician la terapia antes de los 2 años del diagnóstico tienen un 41% menos de riesgo de osteonecrosis, respecto a quienes inician en forma tardía.

Mistry PK, et al. *Br J Haematol.* 2009;147(4):561-570.

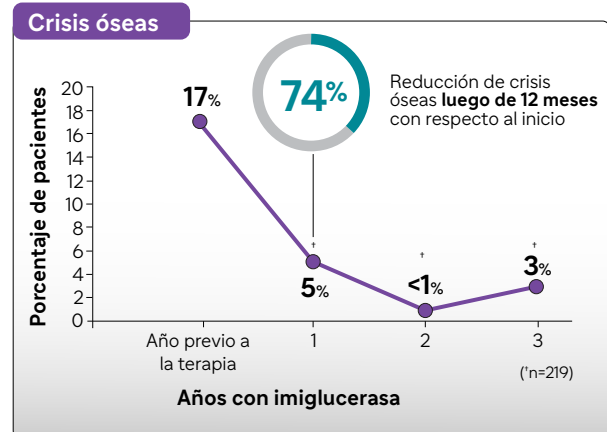
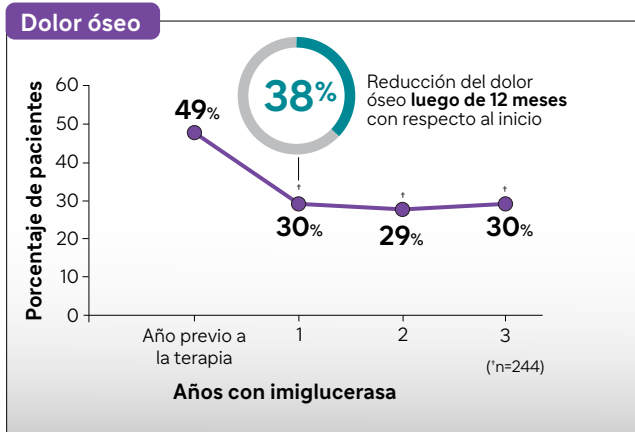
avascular, dolor crónico y necesidad de cirugías ortopédicas. Si bien la terapia de reemplazo enzimático reduce el riesgo de osteonecrosis, algunos pacientes reportan signos de osteonecrosis incluso bajo tratamiento. Un estudio reciente evaluó distintos factores de riesgo para desarrollar osteonecrosis en pacientes bajo tratamiento, buscando de esta manera identificar casos con mayor riesgo y así tomar

medidas apropiadas para reducir las complicaciones óseas. Se analizaron los resultados de 155 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que disponían de información de seguimiento por más de 20 años. Se consideró como marcador de osteonecrosis el reporte de dolor "nuevo" o de exacerbación del dolor crónico y también la presencia de signos típicos en la resonancia magnética. Los factores independientes

Inicio temprano del tratamiento e incidencia de osteonecrosis

Cuadro 3

Registro internacional de GAUCHER, análisis retrospectivo (Charrow et al.)



Adaptado de Charrow J, et al. *Clin Genet.* 2007; 71(3): 205-2011.

que se asociaron al desarrollo de osteonecrosis fueron el genotipo, los valores de LysoGL-1 y los antecedentes de osteonecrosis previa al inicio de la terapia.⁷

Los pacientes heterocigotas compuestas con presencia de la variante (mutación) N409S mostraron un riesgo 10 veces mayor de desarrollar osteonecrosis respecto de los homocigotas para la variante N370S. La presencia de osteonecrosis previa al inicio del tratamiento se asoció con un incremento de la probabilidad de desarrollar osteonecrosis de 4.8 veces, aun

bajo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático o terapia de inhibición de sustrato. Finalmente, por cada 1 ng/ml de incremento del LysoGL-1 se estima un aumento del 1.2% de las posibilidades de desarrollar osteonecrosis (**ver Cuadro 4**). Estos datos refuerzan el concepto de lograr como meta terapéutica una reducción del LysoGL-1, ya que actualmente podemos estratificar el riesgo de osteonecrosis con el seguimiento longitudinal de este biomarcador.⁷

Estratificación del riesgo de osteonecrosis según el valor de LysoGL-1

Cuadro 4

Osteonecrosis durante la terapia	Lyso-GL-1 (ng/mL)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Índice de probabilidad
Riesgo bajo	<21.7	100 (79.4-100)	24.63 (22.3-27.0)	1.33
Riesgo intermedio	21.8-77.6	89 (61.3-98)	56.9 (54-62.5)	2.36
Riesgo alto	>77.64	81.25 (54.4-96)	82.78 (80.7-84.8)	4.72

Basiri M, et al. *elife*. 2023;12:e87537. doi:10.7554/elifesciences.87537

Conclusiones

- Los especialistas y los pacientes deben estar al tanto de que la posibilidad de osteonecrosis persiste incluso bajo tratamiento.
- La meta terapéutica en relación con el biomarcador es lograr una reducción del valor de LysoGL-1 por debajo de 21.8 ng/ml.
- Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de osteonecrosis son:
 - Heterocigosis N409S/otra variante
 - Osteonecrosis previa al inicio del tratamiento
 - El tipo de tratamiento (menor riesgo con uso de inhibición de sustrato e imiglucerasa respecto a velaglucerasa alfa)
 - El nivel de LysoGL-1

Referencias

1. Bennett LL, et al. Gaucher disease and its treatment options. *Ann Pharmacother*. 2013 Sep;47(9):1182-93.
2. Hughes D, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):996-1013.
3. Nair S, et al. Type II NKT-TFH cells against Gaucher lipids regulate B-cell immunity and inflammation. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1256-71.
4. Mistry PK, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 Nov 9;107(45):19473-8.
5. Rojekar S, et al. Development and biophysical characterization of a humanized FSH-blocking monoclonal antibody therapeutic formulated at an ultra-high concentration. *Elife* 2023 Jun 19;12:e88898.
6. Charrow J, et al. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007 Mar;71(3):205-11.
7. Basiri M, et al. Osteonecrosis in Gaucher disease in the era of multiple therapies: Biomarker set for risk stratification from a tertiary referral center. *Elife*. 2023 May 30;12:e87537.



Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud.

Los datos y resultados presentados en este material se obtuvieron de una conferencia médica. La información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Los datos presentados se incluyen solo para la capacitación del médico, y la información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones de este artículo pertenecen a los autores y conferencistas, y no reflejan recomendaciones o sugerencias del laboratorio patrocinante. Resumen elaborado por el staff médico de Circle Press a partir de su presencia en el congreso.

Imagen de tapa: shutterstock.com

WORLD
SYMPOSIUM



2024

sanofi