

## Fístula arteriovenosa pulmonar en la enfermedad de Gaucher tipo I: informe de un caso y revisión de la literatura

Dra. Alejandra Bonilla-Merino,\* Dr. Eduardo Augusto Ordoñez-Gutierrez,\*\* Dr. Leopoldo Gómez-Guillermoprieto,\* Dr. Jorge Villatoro-Fernández,\* Dr. Pedro Salvador Jiménez-Urueta\*\*\*

### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Gaucher es la más frecuente de las enfermedades por depósito lisosomal debido al déficit de la enzima glucocerebrosidasa y a la acumulación del sustrato glucocerebrósido no degradado. Se hereda en forma autosómica recesiva. Se clasifica en tipos 1, 2 y 3 según su grado de afectación neurológica y su evolución puede ser aguda, subaguda o crónica. Entre los sistemas afectados por la enfermedad se encuentran el nervioso central, el músculo esquelético, el retículo endotelial y el respiratorio. En este último las alteraciones en la función pulmonar (disnea, dificultad respiratoria, etc.) son las más comunes y mucho menos frecuente es el desarrollo de una fístula arteriovenosa. Se presenta este caso por la asociación de fístula arteriovenosa pulmonar y enfermedad de Gaucher tipo I en una paciente.

**Presentación del caso:** Adolescente femenina de 17 años, con antecedente de enfermedad de Gaucher y disnea de larga evolución y lipotimias de un año de evolución. Tras múltiples diagnósticos diferenciales se le realizó un cateterismo cardíaco, que mostró una fístula arteriovenosa pulmonar, relacionada con síndrome hepatopulmonar.

**Discusión:** La asociación de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y fístula arteriovenosa pulmonar ha sido descrito en pocas ocasiones, motivo de la publicación del presente caso.

**Palabras clave:** Enfermedad de Gaucher Tipo 1, fístula arteriovenosa pulmonar, síndrome hepatopulmonar, depósito lisosomal, enzima glucocerebrosidasa.

### ABSTRACT

**Introducción:** Gaucher's disease is caused by a deficiency in the glucocerebrosidase enzyme which results in lysosomal deposits and lack of degradation of the glucocerebroside substrate. It is classified as type 1, 2 and 3 according to the degree of neurologic involvement; its course may be acute, subacute or chronic. The central nervous system, skeletal and muscular, reticulo-endothelial and respiratory systems are the most commonly affected. A very unusual association is the presence of pulmonary arteriovenous fistulae. We report a patient with pulmonary arteriovenous fistula and type 1 Gaucher disease.

**Case report:** A 17 year old female presented with a history of long-standing dyspnea and fainting spells during the last year. A cardiac catheterization revealed a pulmonary arteriovenous fistula related to hepatopulmonary syndrome.

**Discussion:** Type 1 Gaucher disease and pulmonary arteriovenous fistula has been recently described.

**Key words:** Type 1 Gaucher disease, pulmonary arteriovenous fistula, hepatopulmonary syndrome, lysosomal deposits, glucocerebrosidase enzyme.

La primera descripción de la enfermedad de Gaucher fue en 1882 por Philipe Ch. E. Gaucher, siendo estudiante de medicina, en su tesis de grado. La consideró como una forma de linfoma

que comprometía el bazo en donde observó las células típicas. La enfermedad se ha dividido clásicamente en tres tipos; tipo 1, no neuropática, que ocurre casi en 90% de los casos; tipo 2, aguda neuropática, con un pronóstico de vida

\* Residente de Pediatría de 3er. Grado  
\*\* Jefe de Servicio Medicina Interna Pediátrica  
\*\*\* Neumólogo Pediatra  
\*\*\*\* Jefe Servicio Cirugía Pediátrica  
CMN 20 de Noviembre

Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Bonilla MA, Ordoñez GEA, Gómez GL, Villatoro FJ, Jiménez UPS. Fístula arteriovenosa pulmonar en la enfermedad de Gaucher tipo I: informe de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2009;30(3):137-41.

Correspondencia: Dr. Eduardo Ordoñez-Gutiérrez. CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Félix Cuevas No. 540. Col. del Valle. México D.F. 03100. Dra. Alejandra Bonilla-Merino. Tel. 55 37 51 04 51. correo electrónico: zeea01@hotmail.com

corto a dos años, y tipo 3, crónica neuropática, también llamada forma juvenil, que se caracteriza por un inicio tardío de los síntomas neurológicos y cuya expectativa de vida es mayor que la tipo 2<sup>1</sup>.

La de tipo 1 ocurre en 1 de cada 50,000 hasta 1 en cada 100,000 individuos de la población general y es más frecuente en la población judía Asquenazí con aproximadamente 1 de cada 450 nacidos vivos<sup>2</sup>. La frecuencia de portadores es del 6% en judíos Asquenazí y del 0.7 a 0.8% en no judíos.<sup>3</sup>

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por un polimorfismo clínico, de variada sintomatología tanto en el inicio como en la intensidad de sus manifestaciones. La hepatoesplenomegalia, la anemia, la trombocitopenia y las lesiones óseas son características comunes de esta enfermedad<sup>4</sup>. La afección pulmonar y la del SNC son menos frecuentes. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves como astenia, adinamia y retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios o severas como hipoxemia por la presencia de fistulas arteriovenosas pulmonares, lo que es infrecuente.

## CASO CLÍNICO

Adolescente femenina de 17 años de edad. Antecedentes. Los padres son portadores de la enfermedad pero asintomáticos; un hermano menor padece la enfermedad de Gaucher tipo 1 y recibe tratamiento enzimático sustitutivo, también está asintomático. Antecedentes perinatales sin importancia. Neurodesarrollo normal; recibió una transfusión de sangre por anemia severa a los cuatro años. Sufrió una fractura de cadera a los cinco años; esguince de la muñeca derecha a los 12 años, ambas a consecuencia de una caída.

Su padecimiento se inició al año de edad con aumento de volumen del abdomen y palidez de tegumentos. Un año después apareció cianosis labial y ungueal. El aumento de volumen del abdomen progresó hasta la edad de cuatro años. Por estas manifestaciones se sospechó leucemia, pero el estudio de un aspirado de médula ósea la descartó. Debido a que había hepatoesplenomegalia se tomó una biopsia hepática cuyo estudio permitió diagnosticar enfermedad de Gaucher tipo 1. Se realizó una esplenectomía del 80% con lo que se detuvo el aumento de volumen abdominal durante cuatro años y se mantuvo asintomática. No se dio tratamiento enzimá-

tico, únicamente permaneció en vigilancia para evitar complicaciones.

En este lapso tuvo sangrado del tubo digestivo (vómito de sangre). A los ocho años de edad ingresó a nuestro Centro Hospitalario. Exploración física. Hepatoesplenomegalia, retraso del crecimiento. Por el antecedente de sangrado se realizó una endoscopia que mostró varices esofágicas; para tratarlas se realizaron seis sesiones de escleroterapia. Durante dos años estuvo sólo en vigilancia ya que la institución no contaba con la enzima imigluserase para su tratamiento.

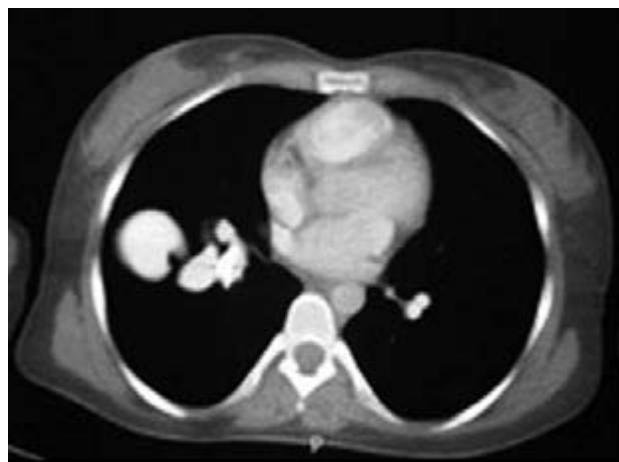
A los diez años se inició el tratamiento sustitutivo enzimático con imigluserase con lo que remitieron los síntomas y los signos; desapareció la hepatoesplenomegalia, alcanzó peso y talla adecuados para su edad; no tuvo fracturas; desaparecieron las varices esofágicas. La cianosis persistía a pesar de la terapia de sustitución enzimática. A los 16 años de edad tuvo disnea de medianos esfuerzos en dos ocasiones; la primera debida a la actividad física y la segunda en reposo, estando de pie; hubo pérdida del estado de alerta. En este último evento recibió atención médica en su unidad hospitalaria. Tenía taquicardia de 102 por minuto, FR: 24 por minuto, TA 80/60 mmHg, cianosis labial y ungueal. Se escuchó un soplo continuo en la cara anterior de tórax, en el IV espacio intercostal derecho reforzado durante la inspiración profunda. Laboratorio: Hb 18.4; Hto 53.8; plaquetas, 164,000; resto normal. RX, corazón de tamaño normal. Ramas de la arteria pulmonar normales; imagen radiopaca circular de bordes bien definidos que comunica con otra; también circular de 10 x 3 cm aproximadamente; entre ambas forman un guarismo "8" acostado, en la zona parahiliar a nivel de orejuela derecha. (Figuras 1 a y b). ECG, ritmo sinusal, FC 66/min, AQRS a +70°; P, 0.08"; PR, 0.12"; QRS 0.08". Trazo normal.

Un gammagrama pulmonar fue negativo para una fistula arteriovenosa pulmonar. Una TAC de tórax mostró en el parénquima pulmonar derecho una imagen fusiforme, sinuosa, esférica, en la región hiliar y hacia el borde pleural externo correspondiente a una fistula arteriovenosa (figura 2). En un ecocardiograma Doppler intencionalmente se buscó la fistula arteriovenosa con fundamento en la TAC. Un cateterismo mostró la fistula a nivel del segmento pulmonar medio derecho (figura 3). Durante el estudio se colocó un dispositivo Amplatzer de 10 mm, lo que permitió la oclusión parcial de la fistula.



**Figura 1.** A y B: Radiografías de tórax AP y lateral que muestran una imagen radiopaca con bordes bien definidos en la zona parahiliar derecha que comunica con otra imagen de las mismas características; ambas forman una imagen a nivel de la orejuela derecha con figura de guarismo "8" acostado.

La paciente mejoró con este tratamiento; sin embargo, persistieron la disnea y las palpitaciones. Ocho meses después se cambió el dispositivo Amplatzer por otro de mayor diámetro con lo que se ocluyó totalmente la fístula. Dos meses después la paciente se hallaba asintomática.

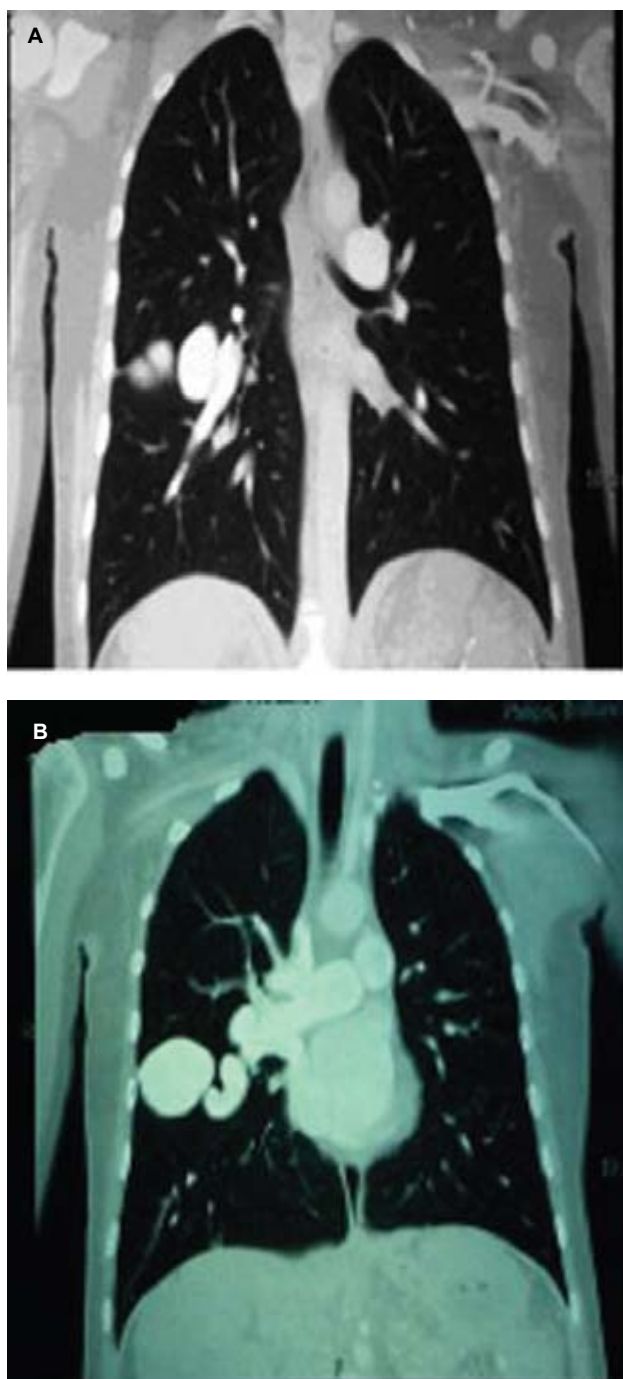


**Figura 2.** TAC de tórax. El parénquima pulmonar derecho muestra una imagen fusiforme, sinuosa, esférica en su porción distal, con marcada captación de medio de contraste en la malformación arteriovenosa.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Gaucher es la más frecuente de las enfermedades de depósito lisosomal<sup>1</sup>. Es un trastorno de almacenamiento causado por deficiencia de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa (glucosilceramidasa o b-glucosidasa ácida)<sup>4,5</sup>, glucoproteína de 497 aminoácidos<sup>5</sup>. La falta de esta enzima conduce a la acumulación de glucocerebrósidos insolubles (glucosilceramida) en diferentes áreas del organismo. El glucocerebrósido es un esfingolípido en el cual el amino-alcohol llamado esfingosina tiene sustituidos sus carbonos 1 y 2 por ácidos grasos largos; en la posición 2 hay una amida y en la posición 3 hay una glucosa unida por un enlace glucosídico beta. La esfingosina con los 2 ácidos grasos en las posiciones 1 y 2 se denomina ceramida. Cuando falta la enzima se acumula el producto glucozil-ceramida en los lisosomas de los macrófagos y el material no degradado es acumulado por los macrófagos tisulares especializados en eliminar residuos celulares, lo que da origen a células características conocidas como células de Gaucher<sup>1</sup>.

En la enfermedad de Gaucher la mutación se localiza en ambos alelos del gen de la glucocerebrosidasa localizado en el cromosoma 1 (1q21). Se han identificado 300 mutaciones<sup>1</sup>. De las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa asociadas con la enfermedad de Gaucher, cuatro son las más frecuentes en todas las poblaciones: N370S, L444P, 84GG Y IVS2+1 en un 96% de los judíos y en el 75% de los no judíos. Siguen en frecuencia las mutaciones



**Figura 3.** A y B: Angiotomografía computada donde se aprecian imágenes vasculares tortuosas en el hemitórax derecho correspondientes a la malformación vascular pulmonar.

R463c, D409H Y G377S. En pacientes de origen judío las mutaciones N370S y 84GC representan el 72 y el 11%

de los alelos mutantes, respectivamente y sólo 2% de las mutaciones IVS2+1 y V394L.

En poblaciones no judías, las mutaciones más frecuentes del gen de la glucocerebrosidasa son la N370S, L444P, R463C. Las más frecuentes son la L444P con un 38% y la N370S con un 33%<sup>3</sup>. Nuestra paciente tiene N370S, una de las mutaciones más frecuentes. La mutación N370S es la más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y es la presentación menos severa<sup>6</sup>. La mutación IVS2(+1) se ha descrito en pacientes con Gaucher tipo 1. Cuando ésta se combina con N370S, la enfermedad puede ser moderada a severa. No se han descrito homocigotos con IVS2(+1). Se supone que los individuos con este genotipo podrían tener una enfermedad letal. La mutación c.1226A>G es la menos frecuente (menos de 1%) en homocigotos; se acompaña de manifestaciones clínicas en la edad adulta. Hay hepatomegalia en 70 a 80% de los casos ya que los macrófagos especializados del hígado acumulan mayor cantidad de glicofosfolípidos por la alta velocidad de regeneración celular.

Se alteran las pruebas de función hepática; se acorta el tiempo de protrombina en 50% de los casos. La insuficiencia hepática y la cirrosis con hipertensión portal y ascitis ocurren en menos del 10% de los casos.<sup>5</sup> Nuestra paciente tuvo hipertensión porta: ascitis y várices esofágicas.

La afección pulmonar por infiltración de células de Gaucher, puede ser más común de lo que se pensaba anteriormente; ocurre en 1 a 2% de los pacientes y aunque clínicamente las manifestaciones de la enfermedad pulmonar son infrecuentes<sup>4</sup>, puede desarrollarse insuficiencia respiratoria potencialmente fatal debida a daño severo de los vasos pulmonares<sup>1</sup>, por infiltración perivascular, peribronquial y periseptal de las células de Gaucher que origina fibrosis intersticial, lo cual ocluye pequeños capilares y contribuye a la hipertensión pulmonar. También puede ocurrir un síndrome restrictivo debido a la compresión pulmonar al disminuir los movimientos de amplexión y amplexación causada por la hepatoesplenomegalia.

La evaluación inicial de la causa de la disnea de la enfermedad de Gaucher incluye radiografía de tórax y ecocardiografía Doppler para investigar hipertensión pulmonar. La radiografía muestra opacidades reticulares bilaterales o un patrón reticulonodular como en la enfermedad pulmonar intersticial. El ECO Doppler permite cuantificar indirectamente la hipertensión pulmonar. También se emplean pruebas de función pulmonar y

ventilación/perfusión, la espirometría y los volúmenes pulmonares estáticos; no son de gran ayuda ya que están dentro de límites normales en este síndrome <sup>7</sup>. El cortocircuito arteriovenoso causado por la fístula pulmonar se ha señalado como causa de la hipoxemia, de hipertensión pulmonar y disnea secundaria <sup>4</sup>.

En la enfermedad de Gaucher, particularmente en la tipo 1, se ha visto una predisposición para la hipertensión pulmonar, no se sabe la causa; ésta puede ser una complicación de la enfermedad en la presencia de cortocircuito de derecha a izquierda <sup>8</sup>. Si la hipertensión pulmonar se relaciona con factores genéticos como la mutación no-1226, antecedentes familiares y extra genéticos como la asplenia y la ocupación alveolar por las células de Gaucher, puede estar en peligro la vida <sup>5</sup>. Es posible que la hipertensión sea consecuencia del progreso del síndrome hepatopulmonar <sup>9</sup>.

La primera manifestación clínica de la enfermedad de Gaucher en esta paciente fue el aumento progresivo del perímetro abdominal desde el año de edad.

Nuestra paciente no recibió terapia enzimática sustitutiva desde el nacimiento. La infiltración hepática de células de Gaucher condujo a la hipertensión porta que aunada a la hipertensión pulmonar, produjo el síndrome hepatopulmonar. En este caso se remodeló la vasculatura pulmonar y desarrolló una fístula arteriovenosa pulmonar que clínicamente se manifestó como síndrome de platipnea-ortodeoxia con disnea e hipoxemia en posición erecta que mejora en decúbito supino <sup>10</sup>.

El reemplazo enzimático mejora la función hepática; sin embargo, en 43% de los pacientes el daño hepático continúa.

La embolización de los vasos pulmonares anómalos se ha practicado con éxito en adultos y niños con resultados

variables; existe la posibilidad de recidiva si no se ocluyen pequeños vasos no evidentes en la angiografía pulmonar, que con el paso del tiempo aumentan de diámetro y originan nuevamente manifestaciones clínicas.

En este caso se correlacionan las bases fisiopatológicas de la asociación de la enfermedad de Gaucher con la fístula arteriovenosa pulmonar. Esta es la primera paciente con enfermedad de Gaucher tipo 1 en quien se hizo oclusión de la fístula arteriovenosa pulmonar con dispositivo Amplatzer durante un cateterismo cardiaco.

## REFERENCIAS

1. Lema MM. Programa para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. *Medicancer* 2006;113:112-19.
2. Ruf A. El rol del trasplante hepático en la hipertensión portal no cirrótica. *Clin Liver Dis* 2006;10:627-51.
3. Zuckerman S, Lahad A, Shmueli A, Zimran A, Peleg L, Orr-Urtreger A, Levy-Lahad E, Sagi M. Carrier screening for Gaucher disease. *JAMA* 2007;298:1281-90.
4. Chun-An C, Nelson LS, Yin-Hsiu C, Wei-Min Z, Jou-Kou W, Wuh-Liang H. Type I Gaucher disease with exophthalmos and pulmonary arteriovenous malformation. *BMG* 2005;6:25.
5. Dominique PG. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clin Genet* 2004;65:77-86.
6. Wine E, Yaniv I, Cohen IJ. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *JPH/O* 2007;29:451-57.
7. Miller A, Brown LK, Pastores GM, Desnick RJ. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet* 2003;63:368-76.
8. Cannon J, Usmani O, Chambers J, Thompson R, Twort C. Intrapulmonary shunting and hepatopulmonary syndrome. *JHM* 2005;66:312-13.
9. Muñoz SE. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar. Definiciones y terapias. *Gastr Latin* 2006;17:222-35.
10. López-Gaston O. Síndrome de platipnea-ortodeoxia. *Medicina (Buenos Aires)* 2005;65:268-72.