

# Enfermedad de Gaucher. Informe de una nueva mutación

Herrera-Olivares W<sup>1</sup>, Castelan-Cruz O<sup>2</sup>

## Resumen

La enfermedad de Gaucher es la más común de las enfermedades por depósito lisosomal. El patrón de herencia autosómico recesivo de un gen defectuoso resulta en la deficiencia de la hidrolasa lisosomal cerebrosidasa, que ocasiona la acumulación anormal del lípido glucocerebrósido dentro de las células, principalmente macrófagos. Comunicamos el caso de una paciente de 62 años de edad, con manifestaciones por esplenomegalia y citopenias secundarias desde la adolescencia, en la que al realizar estudios complementarios se concluyó enfermedad de Gaucher y la secuenciación del gen de glucocerebrosidasa mostró una alteración no reportada previamente.

**PALABRAS CLAVE:** enfermedad de Gaucher, esplenomegalia, mutación nueva.

Rev Hematol Mex. 2016 Jan;17(1):67-71.

## Gaucher's disease: A report of a new mutation

Herrera-Olivares W<sup>1</sup>, Castelan-Cruz O<sup>2</sup>

## Abstract

Gaucher's disease is the most common of lysosomal storage disorders. Autosomal recessive inheritance of a defective gene results in a deficiency of the lysosomal hydrolase cerebrosidase, which causes an abnormal accumulation of lipid glucocerebroside within cells, especially macrophages. We report the case of a 62-year-old female patient with clinical manifestations caused by splenomegaly and secondary cytopenias since adolescence, after complementary tests we concluded Gaucher's disease, and gene sequencing showed a mutation in glucocerebrosidase gene not previously reported.

**KEYWORDS:** Gaucher's disease; splenomegaly; novel mutation

<sup>1</sup> Hematólogo.

<sup>2</sup> Médico residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.  
Hospital General del Sur, Servicios de Salud del Estado de Puebla.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: enero 2016

## Correspondencia

Dr. Wilfrido Herrera Olivares  
Antiguo camino a Guadalupe Hidalgo 11350  
72490 Puebla, Puebla, México  
wheerol@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Herrera-Olivares W, Castelan-Cruz O. Enfermedad de Gaucher. Informe de una nueva mutación. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):67-71.

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Gaucher es un error innato del metabolismo extraordinariamente heterogéneo, que exhibe diversas manifestaciones, amplio intervalo de edad de inicio de los síntomas y amplio espectro de la severidad de la enfermedad, desde una forma letal en la infancia hasta inicio de síntomas en octogenarios.<sup>1</sup>

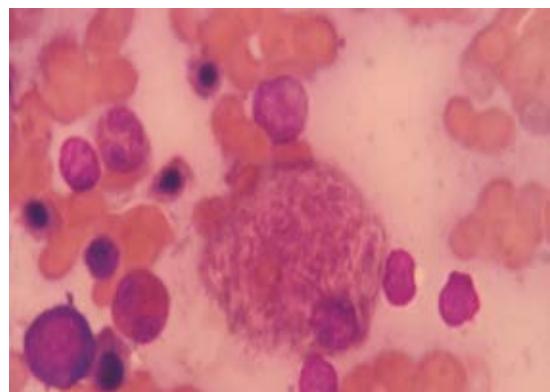
Es causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa. La actividad enzimática inadecuada ocasiona que la célula se congestione debido a la acumulación de glucolípidos. Las células congestionadas se acumulan en varios órganos, lo que resulta en una variedad de signos y síntomas. Ocurre en todo el mundo, pero es más común en descendientes de judíos askenazis. Alrededor de 90% de los pacientes tienen el tipo no neuronopáptico (enfermedad tipo 1), que se distingue por alteraciones hematológicas, complicaciones esqueléticas potencialmente discapacitantes y complicaciones neurológicas de inicio tardío.<sup>2</sup>

El gen humano de la glucocerebrosidasa (GBA) está localizado en el cromosoma 1q21 y consiste de 10 intrones y 11 exones. Un seudogén sumamente homólogo a GBA yace a 16 kb del gen funcional. Se han descrito más de 300 mutaciones, que incluyen mutaciones puntuales, delecciones, inserciones, empalmes y varios rearreglos en la región del gen GBA como causa de enfermedad de Gaucher.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años de edad, originaria y residente de Tepanco de López, Puebla, México. Sin antecedentes familiares identificados de enfermedad de Gaucher; no tuvo hijos. Al inicio de la adolescencia tuvo un accidente automovilístico, por lo que sufrió fractura de la rodilla izquierda que dejó deformidad como

secuela. Refirió que desde los 15 años padecía cuadros recurrentes de epistaxis y desde entonces se detectó esplenomegalia y trombocitopenia sin conclusión diagnóstica. Se envió al Servicio de Hematología para estudio de la esplenomegalia; al interrogatorio dirigido no se obtuvieron mayores datos de relevancia; a la exploración física se encontró paciente obesa con hipoacusia bilateral, esplenomegalia de 12 cm bajo el borde costal izquierdo y deformidad en abducción de la rodilla izquierda. La citometría hemática evidenció: hemoglobina de 10.8 g/dL, Hto 33.4%, VCM 27.7 fL, HCM 32.3 pg/dL, plaquetas 49,000/mm<sup>3</sup>, AST 32 UI/L, ALT 17 UI/L, bilirrubina indirecta de 1.4 mg/dL y delta de 0.9, albúmina de 4.5 g/dL, GGT 63 UI/L. El USG abdominal evidenció bazo de 22 cm; hígado sin alteraciones en términos ecográficos. Se descartó VIH, hepatitis viral, lupus y antifosfolípidos. En el aspirado de médula ósea se observaron células de Gaucher (Figura 1), por lo que se solicitó la determinación de actividad de beta-glucocerebrosidasa, que se reportó menor a 0.11 μmol/hora. La secuenciación de gen de glucocerebrosidasa (Cuadro 1) reportó una variante en la secuencia c.579delC (p.Lys194Serfs\*6), en estado heterocigoto con c.1226A>G (p.Asn409Ser, anteriormente N370S). La mutación c.579delC



**Figura 1.** Células de Gaucher en aspirado de médula ósea.

**Cuadro 1.** Base de datos de polimorfismos de nucleótido único

Clasificación	Cigosidad	Cambio de nucleótido	Efecto de proteína-Cambio de aminoácido	dbSNP ID
Patogénico	Heterocigoto	c.579delC	p.Lys194Serfs*6	No disponible
Patogénico	Heterocigoto	c.1226A>G	p.Asn409Ser (anteriormente N370S)	rs76763715

(p.Lys194Serfs\*6) no se ha reportado previamente, pero es del tipo que se esperaría que cause el trastorno cuando aparece en estado homocigoto o en un estado heterocigoto compuesto, porque interrumpe el marco de lectura, lo que resulta en una proteína trunca.

## DISCUSIÓN

En 1882, Philippe Gaucher describió el caso de una mujer de 32 años con esplenomegalia masiva y células inusualmente grandes en el bazo, que denominó “epitelioma primario de bazo”. El término enfermedad de Gaucher lo introdujo Mendelbaum, médico de Nueva York, que amplió la descripción de patología anatómica y morfológica de la enfermedad.<sup>4</sup> La naturaleza sistémica de la enfermedad, su patrón de herencia y variantes que afectan vísceras y el sistema nervioso central se describieron en el siglo siguiente. Esta afección fue la primera de las enfermedades por depósito lisosomal descrita y se convirtió en prototipo para la descripción clínica y la variabilidad fenotípica de las 50 enfermedades por depósito lisosomal, que incluyen variantes de Gaucher, Pompe, Fabry y Niemann Pick, así como mucopolisacaridosis y otros trastornos causados por función defectuosa de más de 300 enzimas lisosomales o proteínas lisosomales de membrana.<sup>5</sup>

De acuerdo con el registro ICGG, la media de inicio de los síntomas es de 20.4 años, aunque la mayoría de los pacientes (56%) tiene inicio en la primera y segunda décadas de la vida. Hay una rápida caída de inicio de síntomas después de la segunda década. Sin embargo, un gran número de pacientes (28%) tiene inicio en la tercera y

cuarta décadas de la vida y menos pacientes (17%) de la quinta a la octava décadas.

### Subtipos clásicos de enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher se ha clasificado tradicionalmente en tres formas clínicas con base en la ausencia (tipo 1) o presencia de daño neurológico (tipos 2 y 3). El tipo 1, también conocido como crónico, no neuronopático, es por mucho la forma más común en el hemisferio occidental, mientras que en Asia y países árabes el tipo 3 es probablemente predominante. La enfermedad de Gaucher es pan-étnica, pero como en otros trastornos autosómicos recesivos hay predilecciones étnicas; de manera importante existe una prevalencia alta del tipo 1, especialmente las mutaciones N370S y 84GC entre judíos askenazis (frecuencia de portadores, 1:17; prevalencia de enfermedad, 1:850). También hay dos asociaciones únicas con la forma neuronopática: tipo 3b, que se distingue por predominio de características viscerales sobre los signos neurológicos, inicialmente identificados en el norte de Suecia, y tipo 3c, la rara variante cardiaca, entre árabes palestinos. Con la identificación de nuevos fenotipos y la apreciación de que aun los pacientes con tipo 1 pueden evidenciar manifestaciones neurológicas (de inicio tardío), existe un creciente apoyo a ver la enfermedad de Gaucher como un continuo de fenotipos.<sup>6</sup>

La paciente descrita en este caso corresponde a enfermedad de Gaucher tipo 1 con afección gastrointestinal, con repercusión hematológica por citopenias secundarias a hiperesplenismo. Aunque tenía alteraciones óseas, no pudo demostrarse otra que la que la paciente describió secundaria a traumatismo.

Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden ser asintomáticos con pocos signos de la enfermedad o padecer combinaciones de anomalías hematológicas, hepatoesplenomegalia, daño pulmonar y enfermedades esqueléticas que pueden causar morbilidad sustancial, discapacidad funcional y disminución de la calidad de vida; se han elaborado escalas para la evaluación inicial y de la respuesta a los tratamientos disponibles que han validado su utilidad.<sup>7</sup>

### **Afectación gastrointestinal**

En el tipo 1, las complicaciones gastrointestinales como hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis, ascitis y várices esofágicas predominan y son bien conocidas. Sin embargo, otras asociaciones, como carcinogénesis hepática y colelitiasis no se toman en consideración. La hipertensión portal observada en la enfermedad de Gaucher tiene dos causas. La primera es el sobreflujo en el sistema portal debido a la esplenomegalia, que habitualmente se alivia después de la esplenectomía. La segunda se observa en pacientes que ya tienen esplenectomía. En estos pacientes, la infiltración masiva de células de Gaucher en el parénquima hepático resulta en hipertensión portal intrahepática.<sup>8</sup>

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher son comorbilidades adicionales no directamente relacionadas con la infiltración orgánica. Las primeras categorías de enfermedad de Gaucher tipos 2 y 3 se definen por sus secuelas neurológicas. El tipo 1 se consideró no neuronopática, pero hay un aumento de la incidencia de parkinsonismo y neuropatía en estos pacientes. Ahora se sabe que en autopsias de pacientes con enfermedad de Gaucher 1 y parkinsonismo hay varias de las características neuropatológicas de la enfermedad de Parkinson, que incluyen cuerpos de Lewy alfa-sinucleína positivos en la corteza y el tallo cerebrales. Además, se ha observado aumento en la frecuencia de enfermedad de Parkinson en pacientes por lo

demás sanos, lo que lleva a la hipótesis de que las mutaciones de GBA pueden constituir un factor de riesgo de enfermedad de Parkinson.<sup>9</sup>

La afección del ventrículo izquierdo se ha reportado con poca frecuencia, la fisiopatología del daño visceral es esencialmente controlada por la fibrosis inflamatoria, estimulada por la acumulación de glucosilceramida en los macrófagos. Igualmente la enfermedad de Gaucher parece actuar en el miocardio como enfermedad infiltrativa, como la amiloidosis con acumulación en parches de glucoesfingolípidos que llevan a fibrosis intersticial y aumento progresivo en la rigidez del ventrículo izquierdo. En un estudio italiano se encontró la asociación de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo independiente de la coexistencia de hipertensión arterial. La alteración subclínica de la relajación del ventrículo izquierdo en el contexto del daño infiltrativo puede ser el mecanismo subyacente.<sup>10</sup>

### **Neoplasias de células B**

Durante muchos años se ha reportado la asociación de enfermedad de Gaucher y gammaglobulina policlonal y gammaglobulina monoclonal de significado incierto, así como un incremento en ciertas neoplasias, como mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular y linfoma no Hodgkin de células B, aunque la causa no es clara. La gammaglobulina monoclonal de significado incierto tiene prevalencia de 8 a 35% en pacientes con enfermedad de Gaucher y ocurre a edades más tempranas. Además, el riesgo relativo de padecer mieloma múltiple es de 5.9 en pacientes de acuerdo con el Registro ICGG.<sup>9</sup>

### **Tratamiento**

Antes de 1991, el tratamiento de la enfermedad de Gaucher era, en general, de soporte, e incluía analgésicos contra el dolor, procedimientos ortopédicos y rehabilitación para tratar complicaciones óseas y transfusiones con o sin

esplenectomía en el tratamiento de la anemia y trombocitopenia. Mientras estos tratamientos pueden aliviar los síntomas a corto plazo, son incapaces de alterar el curso de la enfermedad y dejan mucho qué desear. Rara vez se ha realizado trasplante que tiene el potencial de ser curativo, pero implica un riesgo considerable y puede terminar con resultados variables.<sup>11</sup> En este caso, por la edad de la paciente, estado físico y socioeconómico, el tratamiento ofrecido fue únicamente de soporte. En 1990 se comunicó el primer caso de tratamiento exitoso con terapia de reemplazo enzimático (ERT). En 1991 la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó alglucerasa (Ceredasa), primer producto de enzima humana para el tratamiento de una enfermedad por almacenamiento, derivado de placenta humana, que se sustituyó por la forma recombinante de la enzima imiglucerasa (Cerezyme).

Hace poco la FDA aprobó un nuevo tratamiento de reducción de sustrato (SRT), Eliglustat, contra la enfermedad de Gaucher tipo 1. Mientras que la terapia de reemplazo enzimático suplementa la actividad de la beta-glucocerebrosidasa en los lisosomas de los fagocitos mononucleares, Eliglustat es un análogo de ceramida que es un inhibidor potente y específico de la glucoceramida sintetasa, reduce la producción de glucosilceramida para emparejar su degradación deficiente.<sup>12</sup>

## REFERENCIAS

1. Pramod K. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol* 2015;90:S6-S11.
2. Weinreb N. Pathophysiology, Clinical Features, and Natural History of Gaucher Disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:3-9.
3. Giraldo P. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:17.
4. Mandlebaum F. A contribution to the pathology of primary splenomegaly (Gaucher type), with the report of an autopsy on a male child four and one half years of age. *J Exp Med* 1912;16:797-821.
5. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology* 2012;13-17.
6. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011;118:1463-1471.
7. Weinreb N, et al. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). *Orphanet J Rare Diseases* 2015;10:64.
8. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008;14:3968-3973.
9. Cox TM, et al. Gaucher disease and comorbidities: B-cell malignancy and parkinsonism. *Am J Hematol* 2015;90:S25-S28.
10. Lo Iudice F, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in type I Gaucher disease: An echo doppler study. *Echocardiography* 2015;32:890-895.
11. Charrow J, Scott CR. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am J Hematol* 2015; 90:S19-S24.
12. Mistry P, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1. *JAMA* 2015;313:695-706.