



Enfermedad neuropática de Gaucher tratada con terapia de reemplazo a largo plazo

Cecilia Correa^a

Neuropathic Gaucher disease treated with long enzyme replacement therapy. Two clinical cases

Gaucher disease (GD) is the most common of all inherited lipid storage diseases. It is an autosomal recessive disorder portraying catabolism and cerebroside deposit in the lysosomes, which is due to a lack of glucocerebrosidase enzyme. Though GD shows a panethnic pattern of presentation, it particularly affects the Ashkenazi Jew Population. Several mutations have been defined among GD patients, and some genotypes related to neurologic affection have been described (L444P—most common mutation for neuropathic GD—N188S, V394L and G377S). Lipid material storage or deposit exerts multiorganism affection. Enzyme replacement therapy (ERT) has demonstrable efficacy in reversing organic damage related to GD, though its capability to stop neurologic affection is currently under controversy and particular research. This paper portrays two GD cases of Mexican children treated with ERT at general zone hospitals of the Instituto Mexicano del Seguro Social in recent years, both of them depicting characteristic type 3 GD mutations, and comparing their clinical evolution with and without neurological features.

Key words

Gaucher disease
glucosylceramide

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) son el resultado del depósito de cerebrosidos lipídicos en las estructuras reticuloendoteliales. El daño multiorgánico se manifiesta como hepatomegalia, esplenomegalia, afectación pulmonar, afectación esquelética y daño neurológico primario progresivo. El fenotipo clínico es muy variable y en él encontramos desde infantes con afección mortal hasta adultos casi asintomáticos. Si consideramos lo anterior, los pacientes han sido divididos en: enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1), para designar a la manifestación clínica sin implicación neurológica; EG2, para hacer referencia a la manifestación clínica neuropática severa que puede conducir al deceso en pocos años; y EG3, para las manifestaciones con signos neurológicos menos severos y con una mayor variedad. Esta subdivisión ha surgido por el hecho de que se presentan signos de afección neurológica sutiles y tempranos que dificultan el diagnóstico.¹

Determinantes genéticos

La heterogeneidad genotípica y fenotípica de la EG se traduce en más de 200 mutaciones para el gen de glucocerebrosidasa (GBA) en el cromosoma 1q21, donde se codifica la síntesis de la enzima β -glucosidasa. La correlación entre genotipo y fenotipo se estima como débil. Park *et al.* reportan que los genotipos N188S, V394L y G377S se asocian con sintomatología neurológica y epilepsia mioclónica. La homocigocidad de la mutación N370S se encuentra en adultos con afectación leve y es poco común entre niños sintomáticos. Los genotipos 84GG y L444P se relacionan con una forma más severa de EG que comienza en la infancia. Conocer el genotipo ayuda a predecir la severidad y la velocidad de progresión de la enfermedad.^{1,2}

Campbell *et al.* reportan que los exámenes del movimiento sacádico del ojo y de la respuesta auditiva del tallo cerebral o cerebro central facilitan actualmente el diagnóstico de la EG con afección neurológica. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) se ha mostrado como un avance significativo en el manejo de la EG y promueve la longevidad y la calidad de vida de los pacientes. Su administración en infantes con diagnóstico oportuno de EG ha demostrado ser capaz de revertir los signos clínicos de la enfermedad. Entre pacientes con diagnóstico tardío, administrar TRE también reporta resultados dramáticos.^{1,2}

Alcances de la terapia de reemplazo enzimático

La sintomatología de la EG tipo 1 es eliminada completamente por la administración de TRE; sin embargo, las

La enfermedad de Gaucher (EG) es la más común entre las patologías hereditarias por depósito lisosomal. Se trata de un trastorno de tipo autosómico recesivo, en el que se registra catabolismo y depósito de cerebrosidos en los lisosomas celulares, debido a la ausencia de la enzima glucocerebrosidasa, que se encarga de su metabolismo. La EG muestra un patrón de presentación panétnico, aunque afecta particularmente a la población de judíos Ashkenazi. Existen varias mutaciones reconocidas entre pacientes con EG y se reconoce además a los genotipos asociados con afectación neurológica (L444P —la más frecuente en neuronopáticos— N188S, V394L y G377S). El depósito de cerebrosidos, como material lipídico, ejerce afectación multiorgánica. En años recientes, la

terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha sido efectiva para controlar indefinidamente a los pacientes con EG. Hoy en día, se cuestiona si la TRE puede detener la afectación neurológica a largo plazo. Este documento presenta los casos clínicos de dos niños mexicanos con EG, tratados con TRE en los hospitales generales de zona (HGZ) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ambos con mutaciones que caracterizan a la EG neuronopática tipo 3, cuya evolución se compara con manifestaciones neurológicas y sin estas.

Palabras clave
enfermedad de Gaucher
glucosilceramidasa

Resumen

manifestaciones clínicas de la patología son tan variadas que existen aspectos clínicos que la TRE no parece mejorar de manera sensible. Lebel *et al.* reportan que la TRE no mejora el parámetro de la densidad mineral ósea (DMO), aunque incide exitosamente en los parámetros hematológico y visceral, en un seguimiento de 108 meses, por lo cual recomiendan el uso de bisfosfonatos con TRE. Filocamo *et al.* reportan un trabajo en el que se corrobora la persistencia del daño neurológico (epilepsia mioclónica) en un paciente joven con indicios de EG tipo 3.³⁻⁵

La TRE ha demostrado fehacientemente que es efectiva para detener la progresión de EG tipo 1, con enfermedad no neuronopática, y mejora de una manera significativa la calidad de vida; sin embargo, dado que la enzima de reemplazo no atraviesa la barrera hematoencefálica en pacientes con EG de tipos 2 y 3, a pesar de que se registra regresión significativa de la enfermedad, se han detectado problemas de afectación neurológica en el tratamiento a largo plazo. Aun así, las manifestaciones sistémicas (óseas, viscerales y hematológicas) mejoran, y la calidad de vida de estos niños aumenta. A continuación, se presentan dos casos clínicos —que fueron tratados en hospitales generales de zona (HGZ) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)— con el fin de comparar la evolución de pacientes con EG con mutaciones características de EG3 —uno de ellos con manifestaciones neurológicas floridas y otro sin manifestaciones neurológicas— y bajo TRE a largo plazo.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente nacido en 1995, sin antecedentes familiares de EG (padres no consanguíneos y una hermana sana de 11 años), el cual se identificó desde los seis meses de edad, al ser referido por el pediatra por presentar esplenomegalia y retraso en el desarrollo. Se le realizó

análisis de aspirado de médula ósea y se observaron células sugestivas de EG. El paciente fue valorado en los Estados Unidos por su padecimiento. Se estableció diagnóstico de EG de tipo 3 cuando tenía 14 meses de edad y se inició manejo con TRE a base de alglucerasa, la cual fue cambiada en 1999 por imiglucerasa (60 UI/kg con ajuste posterior a 120 UI/kg) (figuras 1 y 2).

En marzo del 2006 la determinación de β -glucosidasa fue de cero, mientras que el análisis de la mutación indicó 1448-C/1448/C. El estudio del desarrollo psicomotor señaló que el niño gateó desde los 12 meses y caminó a los 18, con una marcha torpe e hipertonía en extremidades. Asimismo, comenzó a hablar a los 3 años de edad. El paciente cursó con crisis convulsivas parciales y complejas que se manejaron con carbamacepina.

En 1997 se documentó que el paciente tuvo retraso en edad ósea, esplenomegalia clínica y por ultrasonido, y en 2004 densidad ósea por debajo de lo normal, con *score Z* ajustado a la edad, que correspondió a -1.2 (84 %).

El paciente presentó deformación progresiva en la caja torácica (tórax en quilla), xifoescoliosis con reducción de la capacidad pulmonar y artrosis en articulación temporomandibular que limitaba la apertura de la boca. La resonancia magnética de la columna y el cerebro fue normal. En la evaluación oftalmológica se observó apraxia oculomotora, estrabismo y astigmatismo en ojo derecho. La cámara anterior, el cristalino normal y el vítreo tenían apariencia normal. En la evaluación audiométrica, se observó pérdida de la audición conductiva del lado derecho y el lado izquierdo estaba dentro de los límites normales. Con la evaluación del lenguaje se advirtió que la mayoría de su discurso era ininteligible, con dificultad para la pronunciación y la articulación de palabras. En la evaluación del desarrollo se vio mejoría lenta sin retroceso y socialización pobre. El niño acudió a una escuela especial. Una vez

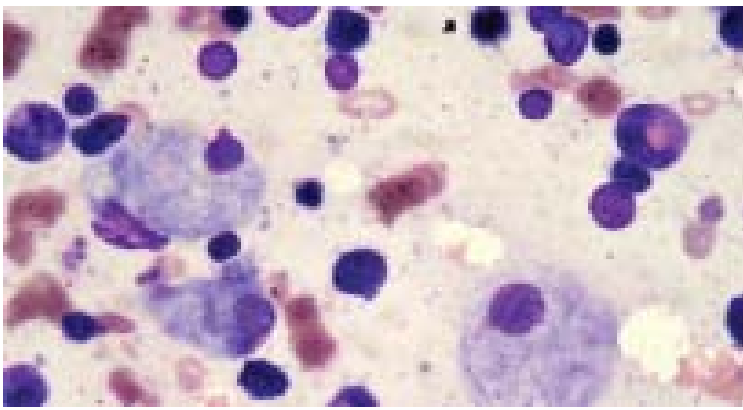


Figura 1 Análisis de aspirado de médula ósea en el que se observa patrón celular típico de EG



Figura 2 Afectación en extremidades inferiores en forma de matraz, la cual es característica de EG3

que concluyó la primaria, inició la escuela secundaria. En el cuadro I se pueden ver los registros de peso y talla.

Caso 2

Paciente masculino, nacido en julio de 1991, producto de tercer embarazo de término, eutósico, con peso al nacer de 2500 g, y periodo neonatal inmediato normal. Antecedente de un hermano que falleció por EG a los 2 años de edad y una hermana sana. Inició con sintomatología sugestiva de EG a los 5 meses de edad, con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico de EG se pudo establecer cuando el paciente tenía 2 años de edad, mediante biopsia hepática y esplénica en junio de 1993. Inició TRE a los 2 años y medio de edad, con alglucerasa y posteriormente con imiglucerasa. Tuvo un aporte irregular del fármaco, además de subdosificación, de acuerdo con lo declarado por la madre. A pesar de estar

en tratamiento de reemplazo, cursó con varias fracturas patológicas (muñeca izquierda a los 4 años, antebrazo derecho a los 8 años y húmero derecho a los 12 años) (figura 3). Refería dolores intensos con predominio en miembros inferiores y se mostró refractario a la analgesia. En 2004, presentaba peso de 27.5 kg y talla de 1.34 m, por debajo del percentil 3 para niños de 13 años, y aumento del volumen abdominal por hepatoesplenomegalia a nivel de la cicatriz umbilical. La biometría hemática fue normal.

En radiografías simples mostró columna con escoliosis lumbar, osteopenia marcada de las estructuras óseas, ensanchamiento de la diáfisis distal de ambos fémures con cambios en la cortical (deformidad en matraz de Erlenmeyer), con edad ósea que correspondía al estándar de siete años, y con resonancia magnética de fémures con datos de severa infiltración en médula ósea. Ingresó al hospital y se ajustó la dosis de imiglucerasa a 60 UI/kg, sin que se observara mejoría de los síntomas ni de las visceromegalias. Se realizó el análisis de mutación que reportó homocigoto para la mutación L444P/L444P, una mutación de alto riesgo que se relaciona con EG de tipo 3 o neuronopático. Se modificó la dosis del fármaco en 2005, por lo que se administró imiglucerasa a 120 UI/kg, como corresponde a una EG3.

Ocho meses después de ajustar la dosis, su peso fue de 29 kg, desapareció el dolor óseo y el paciente mostró un abdomen plano, con hígado a 5-4-4 cm bajo borde costal, y bazo aproximadamente de 5 cm. No hubo más dolor óseo y tampoco evidencia de fracturas patológicas. En la actualidad, el paciente desarrolla actividad física intensa, practica atletismo, pesa 51.5 kg y mide 1.65 m, en un percentil de 3 para peso y talla. La biometría hemática mostró una hemoglobina de 15.2 g/dL, una cuenta leucocitaria de 5760/mm³, una cuenta de neutrófilos de 2822/mm³ y una cuenta plaquetaria de 208 000/mm³. El ultrasonido del abdomen no presentó visceromegalias.

Cuadro I Evolución del peso y la talla del paciente del caso 1

Fecha	Peso (kg)	Talla (cm)	Edad (años)	p peso	p talla	Esplenomegalia
6/05/1999*	15.1	92.70	4	75	-3	Marcada
15/03/2006	27.2	133	11	3	3	No
30/10/2006	30.5	133	11	3	3	No
14/02/2007	31	138	12	3	3	No
11/04/2007	30	137	12	3	3	No
01/03/2009	38	148	14	3	3	
01/08/2010	43	156	15	3	3	
25/02/2011	45.4	160	16	3	3	

TRE = terapia de reemplazo enzimático

En esta fecha el paciente recibió una dosis/kg de TRE de 60. En las otras fechas la dosis fue de 120.

Última revisión: 25 de febrero del 2011. Al cumplir 16 años, el paciente pasó al servicio de adultos

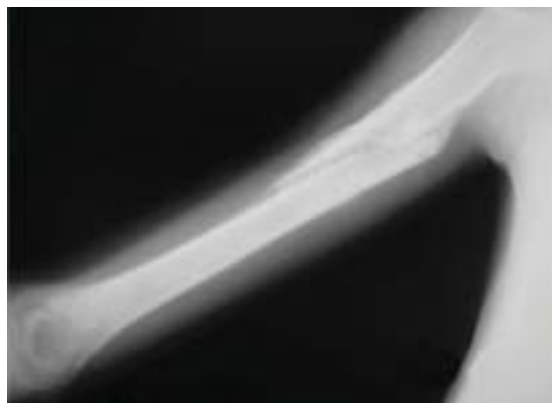


Figura 3 Afectación esquelética: fractura patológica en el húmero a los 12 años de edad

Comentario final

El propósito de este documento fue presentar dos pacientes con mutaciones características de EG3, ambos con afección visceral, hematológica y ósea, que mejoraron solo al ajustar la dosis de TRE a 120 UI/kg, como se recomienda para este tipo clínico. Si bien está demostrado que la enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica, a ambos pacientes se les administró inicialmente una dosis de enzima baja, por lo que persistió la visceromegalia y las alteraciones óseas en ambos, y anemia en el primero. Al ajustar la dosis a 120 UI/kg mejoraron los parámetros viscerales en ambos casos y

los hematológicos en el primero. A pesar de la dosis alta de la enzima en el primer caso, la afectación ósea estaba en progresión con el desarrollo de deformidad del esqueleto axial, mientras que en el segundo caso mejoró, desapareció el dolor óseo y se evitaron nuevas fracturas. El primer paciente cursa con manifestaciones neurológicas desde el diagnóstico, mientras que el segundo, aunque no las muestra, es vigilado neurológicamente ante la posibilidad de que las inicie tardíamente, dada la homocigocidad para la mutación L444P.

La mayoría de los grupos que tratan con terapia de reemplazo enzimático a niños con EG están de acuerdo en que la dosis para estos pacientes con la forma neuronopática debe ser a 120 UI/kg cada dos semanas. El grupo canadiense propone el manejo de todos los pacientes con EG, tanto tipo 1 como 3, con imiglucerasa a dosis de 60 UI/kg. En estos pacientes que reportamos, se demostró el beneficio en las manifestaciones sistémicas al recibir la dosis de imiglucerasa a 120 UI/kg. Cabe decir que si el paciente recibía dosis menores, esas manifestaciones no mejoraban y eso afectaba su calidad de vida.

Declaración de conflicto de interés: la autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no ha sido reportado alguno que esté relacionado con este artículo.

^aServicio de Hemato-Oncología del Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Comunicación con: Cecilia Correa
Correo electrónico: corc99@gmail.com

Referencias

1. Campbell PE, Harris CM, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher disease. *Neurology*. 2004;63(2):385-387.
2. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res*. 2003;53 (3):387-395.
3. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005;129(2):178-88.4. Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y, Itzhaki M, Zimran A, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab*. 2004;22(6):597-601. Texto libre en: <http://www.springerlink.com/content/l6k1am55ben-1vmv7/fulltext.pdf>
5. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M, Grossi S, Dravet C, Guerrini R. Early visual seizures and progressive myoclonus epilepsy in neuronopathic Gaucher disease due to a rare compound heterozygosity (N188S/S107L). *Epilepsia*. 2004;45(9):1154-7. Texto libre en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.0013-9580.2004.15904.x/pdf>