

## Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía

Iván Martínez Álvarez,\* Alicia Rivera Trujillo,\*\* Sonia Hernández Rodríguez,\*\* Jaime Carranza Madrigal\*\*\*

### RESUMEN

Las enfermedades de depósito lisosomal conforman un grupo de padecimientos con un perfil de afectación orgánica significativo, con importantes tasas de morbilidad y mortalidad, que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Hoy en día se describen nuevas enfermedades de depósito lisosomal con cierta frecuencia por haberse reconocido su mecanismo fisiopatológico y porque puede modificarse su situación con terapia de reemplazo enzimático.

**Palabras clave:** enzimático, Gaucher, lisosomas, glucocerebrosidasa.

### ABSTRACT

The lysosomal storage diseases (LSDs) are a group of entities with a meaningful organic affection profile and important morbid-mortality rates, which considerably affect the patients' quality of life. At present, new lysosomal storage diseases are regularly described because their physiopathological mechanism is recognized and they are susceptible to be treated with enzyme replacement therapy.

**Key words:** Enzymatic, Gaucher, lisosomes, glucocerebrosidase

Las enfermedades por depósito lisosomal son un grupo de alteraciones genéticas progresivas, debilitantes y frecuentemente mortales que forman parte de una familia de más de 40 deficiencias enzimáticas diferentes.

Se caracterizan por la carencia, deficiencia o mal funcionamiento de ciertas enzimas que provocan la acumulación de compuestos en diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano como: hígado, bazo, riñones, corazón, cerebro y médula ósea. Afectan a menos de 10 mil personas en todo el mundo y su patrón es hereditario. Las más conocidas,

frecuentes y que cuentan con una terapia de reemplazo enzimático son: enfermedad de Gaucher, Fabry, MPS1 y Pompe. El diagnóstico preciso en edades tempranas de la vida es importante para un mejor resultado de los tratamientos y para realizar un buen cuidado médico y psicosocial de los pacientes y su familia. Además, es un requisito previo para un asesoramiento genético óptimo.

La enfermedad de Gaucher (que se pronuncia go-she) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común causado por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida. Es un padecimiento crónico, progresivo, multisistémico y con un patrón de herencia autosómico recesivo, que resulta de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa ácida (GBA, *glucosidase beta acid.*).<sup>1,2,3</sup> Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos, que eventualmente conducen hacia la hipertrofia del sistema lisosomal celular, que infiltran tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro causando daño celular y disfunción orgánica.<sup>4,5</sup>

### Historia de la enfermedad

A esta enfermedad se le dio el nombre después de que el médico francés Philipe Charles Ernest Gaucher la describiera en 1882 en una mujer de 32 años cuyo

\* Médico residente del cuarto año de Medicina Interna.

\*\* Médico hematólogo.

\*\*\* Médico internista adscrito.

Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Av. Ventura Puente 455, Chapultepec Norte, 58260. Morelia 58260, Michoacán. Correo electrónico: jcavocat@yahoo.com.mx

Recibido: 7 septiembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Álvarez I, Rivera-Trujillo A, Hernández-Rodríguez S, Carranza-Madrigal J. Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(2):198-208.

hígado y bazo habían aumentado de tamaño. En 1924, el médico alemán H. Lieb aisló un particular compuesto graso del bazo de las personas con la enfermedad de Gaucher; 10 años después, el médico francés A. Aghion identificó este compuesto como glucocerebrósido que es un componente de las membranas celulares de los leucocitos y eritrocitos.

En 1965 el médico norteamericano Roscoe O. Brady y sus colaboradores demostraron que la acumulación de glucocerobrósido resulta de la deficiencia de la enzima glucocerobrosidasa.

La investigación de Brady proporcionó las bases para el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático utilizando glucocerebrosidasa para reemplazar la enzima faltante en los pacientes con la enfermedad de Gaucher.

### Frecuencia

La enfermedad de Gaucher es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi (su prevalencia aproximada es de 1/450 homocigotos, cien veces más que la prevalencia en población general: 1/40,000 a 1/60,000). El tipo I de enfermedad de Gaucher es el más frecuente en todas las poblaciones; los tipos II y III se observan en menor proporción.<sup>2,6</sup> La frecuencia de portadores para enfermedad de Gaucher (heterocigotos) es de 1/14 en individuos con ancestros judíos Ashkenazi, y 1/500 en la población general.<sup>2,6</sup>

En México están reportados alrededor de 100 casos de Gaucher, 80 de Fabry, 40 de MPS1. De la enfermedad de Pompe sólo se ha detectado un paciente, los demás no han logrado supervivir a este padecimiento.

### El gen beta-glucocerebrosidasa

El locus del gen *GBA* está situado en la banda q21 del cromosoma 1 humano, mide 10.218 Kb y consta de 11 exones y 10 intrones. El gen *GBA* se expresa principalmente en tres órganos: bazo, hígado y cerebro, y en dos tipos de células: macrófagos y monocitos, razón por lo que son los órganos y células más afectados. Otros genes involucrados en la EG son: el pseudogen de la glucocerebrosidasa (GBAp) a 16 kb del extremo 3', el cual conserva una homología del 96% con el gen funcional (*GBA*) y el gen *PSAP* (prosaposina), involucrado en el metabolismo de esfingolípidos.<sup>7,8,9</sup>

### Epidemiología molecular de la enfermedad de Gaucher

Actualmente, están reportadas 214 mutaciones en la base de datos de mutaciones del genoma humano (HGMD).

No existe alguna región o dominio preferente, sino que se encuentran a lo largo del gen *GBA*. La mayor parte de las mutaciones son producto del cambio de un nucleótido y aproximadamente el 20% se deben a pérdidas, inserciones y arreglos complejos.

De estas mutaciones, clasificadas en ocho tipos, sólo 124 han sido asociadas a fenotipos de EG: 42 a EG tipo I, 37 a EG tipo II, ocho a EG tipo III, dos a enfermedad Parkinson y una a un fenotipo parecido a EG tipo I.<sup>10</sup>

### Mutaciones en el gen *GBA*

De las más de 200 mutaciones identificadas a la fecha, cuatro son las más comunes en las diversas poblaciones: N370S, L444P, 84GG y IVS2+1G→A, y comprenden el 93% y 49% en población judía Ashkenazi y no judía, respectivamente.<sup>11,12</sup> La mutación N370S, asociada al tipo I, es el alelo más frecuente hasta en un 77% en población judía y muy variable en poblaciones no judías, hasta un 63% y 46% en la portuguesa y española, respectivamente, y prácticamente ausente en pacientes japoneses, en quienes los alelos más frecuentes son L444P (41%) y F213I (14%), que están más asociadas a las formas neuronopáticas.<sup>3,13</sup>

### Patogénesis

Las mutaciones afectan a la β-glucocerebrosidasa enzima lisosomal, que no es capaz de degradar su sustrato glucocerebrósido en la ceramida y glucosa. Aunque la deficiencia de la enzima existe en todas las células en el cuerpo, la acumulación de glucocerebrosidasa dentro de los lisosomas se produce sólo en los macrófagos, llamadas células de Gaucher. La actividad enzimática residual es entre 5% y 25%. En algunos casos, la enfermedad de Gaucher se debe a una mutación que afecta al saposine, la proteína C, cuya presencia se requiere para conseguir un desarrollo óptimo de β-glucocerebrosidasa. La acumulación del sustrato dentro de los macrófagos conduce a elevaciones en los niveles séricos de IL-1 β, IL6, TNFa, IL-10 y M-CSF. Sin embargo, la anomalía de macrófagos no explica todo el espectro de manifestaciones de la enfermedad.

La glucocerebrosidasa puede acumularse fuera de los lisosomas en otros tipos celulares, llevando a la disolución o la producción de otros glicolípidos complejos (por ejem-

pto, glucosilesfingosina), que se encuentran en cantidades anormalmente grandes, sobre todo en el bazo. Los efectos de estos glicolípidos en las células pueden ir de ninguno a la muerte celular. La pérdida de la homeostasis del calcio en relación con la acumulación de glucocerebrosidasa dentro de las neuronas puede contribuir a las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher.<sup>4,5</sup> Así, aunque la acumulación de glucocerebrosidasa en los lisosomas de los macrófagos conduce a daño tisular, compresión focal de los vasos sanguíneos, y activación de los macrófagos, muchos otros mecanismos patogénicos en la enfermedad de Gaucher es desconocida, y el papel desempeñado por patógenos de otros tipos de células está por determinar.

El diagnóstico y clasificación en cinco tipos clínicos de la enfermedad de Gaucher es importante para el pronóstico y manejo del paciente. El espectro clínico varía ampliamente, desde *hidrops fetalis*, hasta pacientes en la tercera edad, asintomáticos, a quienes incidentalmente se les hace diagnóstico de enfermedad de Gaucher.<sup>4-13</sup> Alrededor del 90% de los pacientes presentan el tipo I o clásico, que se puede desarrollar a cualquier edad, el cual, por lo general, cursa clínicamente con hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, hepatomegalia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular, sin que el sistema nervioso esté involucrado;<sup>2,4,13</sup> la progresión puede ser lenta o rápida y el grado de afectación visceral puede ser moderado o severo. Figura 1

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I tendrán esplenomegalia en grado variable, así como anemia y trombocitopenia;<sup>14</sup> los tipos II y III cursan con un componente neuronopático de inicio temprano o tardío, respectivamente. En fecha reciente, se han identificado otros dos tipos: 1) la forma letal-perinatal asociada con anomalías de piel (colodión) o *hidrops fetalis* no-inmunológica, y 2) la forma cardiovascular caracterizada por la calcificación de las válvulas aórtica y mitral, esplenomegalia moderada, opacidad corneal y oftalmoplejia supranuclear.<sup>14,15,16</sup>

Las complicaciones cardiopulmonares se han descrito en todos los tipos, variando en frecuencia y severidad. (Figura 1).<sup>15-18</sup>

La gran variabilidad de las manifestaciones clínicas puede ser explicada, en primera instancia, por el gran número de mutaciones que se han identificado en el gen, sin embargo, aún el mismo genotipo presenta variabilidad fenotípica (Figura 2).<sup>19,20</sup>

Existen evidencias que sugieren que la variabilidad de las manifestaciones clínicas es modulada o atribuible a diferencias individuales, hereditarias o ambientales (infecciones virales, dieta, pH intralisosomal), expresión o modificación de otros genes, etc.<sup>13</sup>

### Características clínicas

La enfermedad de Gaucher se clasifica en tres tipos de acuerdo con la evolución clínica y la presencia o ausencia de cuadro neurológico en la evolución (Figura 1 y Cuadro 1). La mayoría de los pacientes cursa con enfermedad de Gaucher de tipo 1, y las manifestaciones clínicas varían en un amplio rango. En 50% de los pacientes el diagnóstico se realiza en la infancia. La enfermedad de Gaucher de tipo 1 no suele comprometer al sistema nervioso central (SNC). Los signos clínicos más frecuentes de EG son anemia, hepatomegalia, esplenomegalia y trombocitopenia. En el hueso puede registrarse desde la osteopenia y el dolor óseo, hasta fracturas patológicas, osteonecrosis y discapacidad a largo plazo. A nivel pulmonar se puede registrar enfermedad intersticial en hipertensión pulmonar, especialmente en pacientes femeninos esplenectomizados y sin tratamiento o bien, con un mal abordaje terapéutico.<sup>3,4</sup>

La enfermedad de Gaucher de tipo 2, conocida también como enfermedad de Gaucher infantil o *neuronopática aguda*, es sin duda la forma más severa en el desarrollo de esta patología. La visceromegalia y los problemas de tipo neurológico se manifiestan desde el nacimiento (retroflexión de la cabeza, *trismus* facial, estrabismo). Característicamente, existe compromiso de los centros motores bulbares acompañado de trastornos en la deglución y oculomotores. Las convulsiones son frecuentes y el paciente puede cursar con desnutrición y es muy alta: la mayoría de pacientes fallece hacia el segundo año de vida, por complicaciones como bronconeumonía recurrente. Se ha descrito una forma particularmente fatal, en la que la evolución es muy rápida y desde el parto, con ictiosis cutánea e *hidrops fetalis*.<sup>5</sup>

La enfermedad de Gaucher de tipo 3, *neuronopática subaguda* o enfermedad de Gaucher de tipo juvenil, se presenta como una variante intermedia entre los tipos 1 y 2. La hepatomegalia y los síntomas neurológicos inician entre las primeras dos décadas de la vida, con síntomas neurológicos tales como retardo mental progresivo, oftalmoplejía, convulsiones y espasticidad. La esplenomegalia



Figura 1. Espectro clínico de la enfermedad de Gaucher (modificado de la referencia<sup>11</sup>).

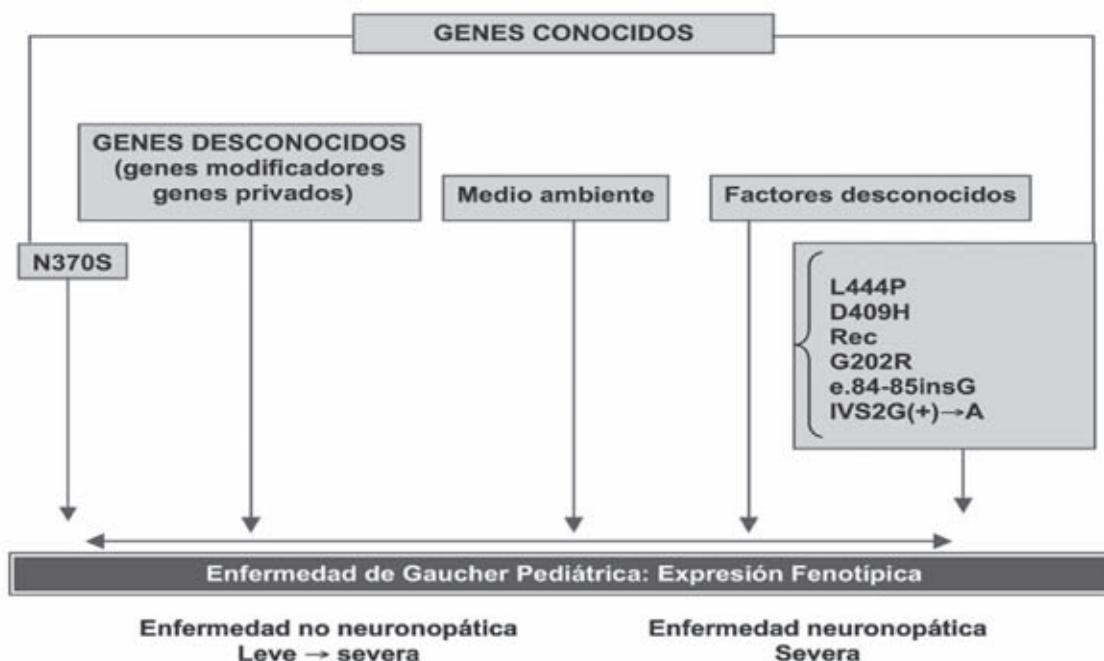


Figura 2. Correlación genotipo-fenotipo

es severa. Los síntomas esqueléticos pueden comprender fracturas patológicas y problemas de compresión vertebral.

El promedio de vida de los pacientes es de 10 a 15 años después del inicio de los síntomas.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER Y CÁNCER

Se reconoce, desde hace algunos años, la posible asociación de algunos tipos de cáncer en pacientes con

Cuadro 1. Adaptado: Grabowski GA et al. Eur J Pediatr. 2004 Feb; 163(2):58-66.

Aspectos clínicos	Tipo 1 no neuronopático	Tipo 2 neuronopático agudo	Tipo 3 neuronopático subagudo
Inicio	Infancia / adultez	Primera infancia	Infancia
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	+	+ a +++
Hiperesplenismo	+ a +++	+	+++
Crisis óseas / fracturas	- a +++	-	++ a +++
Compromiso neurológico	-	+++	++
Sobrevida (años)	6-80	<2	20-40
Etnia	Panétnica (judíos Askenazi)	Panétnica	Panétnica (polacos, suecos, árabes)
Frecuencia	1/40,000 a 1/60,000	<1/100,000	<1/100,000

enfermedad de Gaucher, donde el mieloma múltiple (MM) es el más común. En 2005, Rosenbloom<sup>37</sup> estudió 1,742 pacientes del Registro Internacional de Gaucher, y obtuvo un riesgo incrementado en seis veces para mieloma múltiple, comparado con la población no Gaucher, sobre todo en pacientes mayores de 50 años. El riesgo relativo para otros tipos de cáncer no se vio incrementado.

La fisiopatología no está completamente dilucidada; sin embargo, se sabe que el atesoramiento *per se* causa, de forma crónica y persistente, un estímulo paracrino o autocrino para la producción de citocinas y factores de crecimiento celular. Se han visto alterados los mecanismos de inmunidad celular (linfocitos T citotóxicos, células *natural killers* y presentadoras de antígeno) y humoral (incremento de LI-6, IL-8, IL-10, FNT alfa) que ocasionan disregulación del sistema inmune provocando alteración en la vigilancia anti-tumoral.<sup>21,22</sup> Se ha observado que algunos pacientes cursan con hipergamaglobulinemia y gamopatías de significancia indeterminada (MGUS), la cual es considerada una alteración premaligna para MM, con una prevalencia en pacientes con enfermedad de Gaucher entre el 2.2-25%, según diversos autores.<sup>23</sup>

Algunas manifestaciones de la enfermedad de Gaucher son comunes a las de MM, tales como citopenias, amiloidosis, destrucción ósea y osteoporosis difusa, así como macrófagos cargados de lípidos, por lo que siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con esta patología.

La relación de enfermedad de Gaucher con otras enfer-

medades hematológicas malignas está menos definida. Se sugiere que la estimulación crónica del sistema inmune por el atesoramiento de glucocerebrósidos causa linfoproliferación y puede conducir a neoplasias de células-β como leucemias y linfomas, como proliferación de células mieloides y síndrome mielodisplásico. En el 2006, de Fost reportó que estudió a 131 pacientes con EG en el este de Europa, encontrando un riesgo incrementado de mieloma múltiple, así como de carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis pre-existente.<sup>24</sup>

#### Enfermedad de Gaucher y manifestaciones neurológicas

Aunque la enfermedad de Gaucher es una de las clásicas alteraciones genéticas con patrón hereditario recesivo, la relación genotipo-fenotipo para la enfermedad no es clara y existe una gran heterogeneidad fenotípica inexplicable, desde formas casi asintomáticas hasta con gran afectación ósea, hematológica o neurológica.

Si bien la enfermedad de Gaucher tipo 1 históricamente se ha considerado libre de manifestaciones neurológicas y se la ha llamado por lo mismo, no neuronopática, publicaciones recientes han reportado que el daño al SNC no es infrecuente, habiéndose informado una prevalencia global de hasta el 36%, prevalencia superior a la esperada en la población general.

Entre las manifestaciones que con mayor frecuencia se reportan se encuentran: falta de concentración, diversas neuropatías, incoordinación, temblor e hipoacusia.<sup>25,26</sup>

La susceptibilidad genética encontrada en los pacientes con enfermedad de Gaucher ha llevado a pensar en la vinculación con otro problema, también con una tendencia genética en su patogénesis, la enfermedad de Parkinson. En publicaciones realizadas en enfermos con enfermedad de Parkinson se ha encontrado que de 13.7% hasta 17.9% de ellos tienen mutaciones relacionadas con la enfermedad de Gaucher comparados con solo 4.2 y 6.3% en adultos mayores y jóvenes controles, respectivamente, además de aparecer a una edad más temprana y con una respuesta más pobre al tratamiento convencional para la enfermedad de Parkinson.<sup>27,28</sup>

Las mutaciones que con mayor frecuencia se han asociado con la presentación de estas dos entidades, además de un inicio más temprano de parkinsonismo, son la N370S, R496H en las formas leves de enfermedad de Gaucher y L444P y la 84GG para las formas severas de enfermedad de Gaucher.<sup>26,27</sup>

#### **Enfermedad de Gaucher y manifestaciones óseas**

La afectación al esqueleto en los pacientes con enfermedad de Gaucher incluye una gran variedad de complicaciones, sintomáticas y asintomáticas.<sup>29</sup> Las lesiones óseas son las manifestaciones más tardías de esta enfermedad y generalmente son irreversibles, por lo cual debe tenerse especial cuidado debido a que la patología ósea puede ocasionar fracturas patológicas múltiples, dolor considerable, deformidad ósea y discapacidad funcional.<sup>29,30</sup>

La hipótesis mantenida hasta hoy es que las alteraciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher se originan en la infiltración de la médula ósea, por el acumulo de macrófagos anormales cargados de glucocerebrósidos, provocando presión mecánica intraósea, la cual libera enzimas que alteran la homeostasis entre el osteoblasto y osteoclasto.<sup>29</sup>

La función de los osteoblastos está regulada por varias hormonas, como los estrógenos, los factores de crecimiento y citocinas. La actividad de los osteoclastos está regulada directamente por hormonas, factores de crecimiento, citocinas y en forma indirecta, por los osteoblastos. La reabsorción del hueso es mediada por los osteoclastos bajo la influencia de los osteoblastos y las citoquinas, tales como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral (FNT), que son producidos por las macrófagos, los monocitos y otras células.

Se ha propuesto que las células de Gaucher influyen en la función de los osteoclastos y los osteoblastos, condicionando más depósitos de osteoclastos, favoreciendo la desmineralización ósea, en la matriz ósea y cartilaginosa del hueso. Esta alteración se hace por medio de la IL-6 y FNT, que se encuentran elevadas, en las enfermedades óseas, como la AR, y otras donde hay reabsorción ósea y lesiones líticas.

#### **Cuadro clínico**

El dolor óseo de estos pacientes es variable, puede ir desde dolor leve e inespecífico, hasta dolores agudos y localizados, asociados con fracturas y crisis óseas que pueden postrar en cama a los pacientes, sobre todo si son pediátricos. El dolor de una crisis ósea es de aparición súbita; el dolor severo asociado con la osteonecrosis, por lo general se manifiesta rápidamente. La mayoría de los pacientes son sintomáticos en relación al aspecto óseo, hasta que se tiene más de una articulación dañada por procesos infiltrativos, en cadera, hombros o tobillos. En pacientes pediátricos puede simular una artritis séptica de cadera, de rodilla.

En el adulto, está en relación con la articulación afectada, es decir, se puede manifestar por una necrosis avascular de cadera o coxartrosis, con dolor y limitación de los arcos de movimiento de dicha articulación, o acortamiento del miembro pélvico afectado. Asimismo, puede haber dolor poliarticular y dolor en las manos y tobillos y en el dorso lumbar persistente e inespecífico.

#### **Topografía de lesiones óseas más comunes en enfermedad de Gaucher**

Más de 98% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen una o varias manifestaciones de infiltraciones óseas, en diferentes regiones del sistema esquelético.

Los huesos más afectados en la enfermedad de Gaucher son los largos, como el fémur, con tendencia a lesionar más la porción distal de ellos, provocando una deformidad ósea característica de la enfermedad en matraz de Erlenmeyer, aunque no es patognomónica, así como lesiones líticas en la metáfisis y diáfisis de los huesos largos como húmero, tibia y peroné y en la porción distal de los huesos largos. No debemos olvidar que la lesión ósea más común y primera en aparecer es en la columna vertebral, por su gran aporte sanguíneo.

### Diagnóstico de la enfermedad de Gaucher

El diagnóstico de enfermedad de Gaucher se establece cuando se demuestra la insuficiencia en la actividad de la enzima  $\beta$ -GA. La presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio y médula ósea aproximan al diagnóstico, pero no son mejores que la determinación de niveles enzimáticos. El examen enzimático se realiza con leucocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos; si bien, la cuantificación en leucocitos no predice la severidad de la enfermedad.<sup>13</sup> En heterocigotos los niveles de actividad enzimática pueden superponerse con los normales, por lo que la determinación enzimática en sangre seca en papel puede no ser el método idóneo. La determinación del nivel de actividad de la glucocerebrosidasa es indispensable antes de iniciar el tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático o TRE.<sup>14</sup>

El gen de la glucocerebrosidasa se localiza en el cromosoma 1q2.1, y consta de 11 exones. Se han identificado 196 mutaciones, y 7 son las más frecuentes. Dentro de la población judía Askenazi, la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/14, con 4 mutaciones que dan cuenta de cerca del 90% de las alteraciones: N370S, 84GG, L444P e IVS2+1.<sup>15</sup> Dentro de la población no judía, las mutaciones más comunes son N370S, L444P, D409H, R463C e IVS2+1.<sup>16</sup> Para distinguir las formas no neuronopáticas de las neuronopáticas, la detección de un solo alelo N370S excluye el compromiso neurológico, mientras que el genotipo L444P/L444P se asocia con riesgo alto para enfermedad neuronopáticas.

Aún no está elucidado cómo se modifica la expresión del genotipo por factores medio-ambientales y epigenéticos. Los exámenes moleculares siempre deben acompañarse del correspondiente asesoramiento genético.<sup>17</sup>

Tanto la quitotriosidasa, como la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la fosfatasa ácida tartratoresistente (FATR) son proteínas séricas que se muestran elevadas en la EG, y sus valores pueden ser correlacionados con la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>18</sup> La quitotriosidasa es secretada por macrófagos activados y su actividad en plasma se ve marcadamente incrementada en pacientes con enfermedad de Gaucher. Es el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad.<sup>19</sup>

### Evaluación y monitorización

Es indispensable realizar una evaluación periódica de los patrones de enfermedad y de su evolución para llevar

adelante el tratamiento ideal para el paciente con enfermedad de Gaucher, en consideración de lo heterogéneo de la patología. La vigilancia de pacientes con enfermedad de Gaucher requiere un equipo multidisciplinario y bien organizado. Las recomendaciones se observan en las Cuadro 2.

### Evaluación de la enfermedad de Gaucher

Ante la sospecha de coexistencia con una hemoglobinopatía (talasemia), se realiza electroforesis de hemoglobina, con cuantificación de hemoglobina A2 y fetal. En el estudio de hemostasia, de acuerdo con los antecedentes y las manifestaciones de sangrado del paciente, se amplificará el estudio para descartar otras etiologías además de la trombocitopenia (disfunción plaquetaria, déficit de factores, enfermedad de von Willebrand). Los pacientes requieren estudio completo de la hemostasia antes de procedimientos invasivos (incluidos los procedimientos odontológicos) u obstétricos. Se debe estudiar metabolismo del hierro, de vitamina B12 y ácido fólico.

Se deberá vigilar también la urea, la creatinina, el ácido úrico y la glucemia, y se debe realizar hepatograma, proteinograma y lipograma. El control de las enfermedades transmisibles por transfusiones de componentes de la sangre y del nivel de anticuerpos post-vacunación contra hepatitis A y B es importante.<sup>15</sup>

Para la medición de los volúmenes hepático y esplénico se recomienda la RMN o la TC helicoidal sobre la ecografía abdominal. Ambos métodos permiten una medición precisa y reproducible, particularmente cuando el órgano es irregular, detectando cambios en parénquima. El valor normal de los volúmenes esplénico y hepático es de 0.2% y 2.5% del peso corporal en kilogramos, respectivamente. La esplenomegalia es moderada cuando el volumen es  $>5$  y  $<15$  veces el valor normal, y severa cuando supera 15 veces el valor normal. Se considera que el paciente presenta hepatomegalia cuando el volumen es  $>1.25$  veces lo normal.

Los pacientes con enfermedad de Gaucher necesitan una evaluación ecocardiográfica con *Doppler* para estimar la presión sistólica ventricular derecha, una placa de tórax y un electrocardiograma. La hipertensión pulmonar severa, potencialmente mortal, se observa en 1% de los pacientes.

La hipertensión pulmonar leve tiene una incidencia de 30% en pacientes no tratados y 7% en pacientes en tratamiento con enzima de reemplazo. Las evaluaciones iniciales (Cuadro 2) tienen como objetivo principal estadi-

**Cuadro 2.** Evaluación inicial de los pacientes con Enfermedad de Gaucher

<b>Historia Clínica</b>		
Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico)		
Examen físico detallado		
<b>Laboratorio</b>		
<b>Pruebas primarias</b>		<b>Pruebas adicionales según criterio médico</b>
Hemograma.	Hepatograma	ProteínoGRAMA
Calcio. Fósforo. Urea. Creatinina	T. protrombina	Inmunoelectrofresis en suero
Marcadores biológicos <sup>i</sup>	KPTT	Ferremia
• Quilotriosidasa	Tiempo de sangría	Capacidad de fijación de hierro
• Enzima convertidora de angiotensina		Ferritina
• Fosfatasa ácida tartrato resistente		Vitamina B12
Dosaje $\beta$ glucosidasa. Análisis molecular		
Muestra detección de anticuerpos <sup>ii</sup>		
<b>Visceral<sup>iv</sup></b>		
Volumen esplénico (RMN o TC volumétrica)		
Volumen hepático (RMN o TC volumétrica)		
<b>Esquelética</b>		
RMN (coronal; en T1 y T2 ponderados) de ambos fémures completos <sup>v</sup>		
Rx de ambos fémures completos <sup>v</sup> en proyección AP y lateral de la columna		
DEXA: columna lumbar y cuello femoral		
Edad ósea (en menores de 14 años) <sup>vi</sup>		
<b>Pulmonar<sup>vii</sup></b>		
Electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma doppler (presión sistólica de ventrículo derecho)		
<b>Calidad de vida</b>		
Salud funcional y bienestar informado por el paciente (Cuestionario de Salud SF-36) > 14 años		
Score de Lansky (Lansky Play performance Scale (1 a 16 años)		

ficar el grado de afectación y clasificar a los pacientes por riesgos (bajo y aumentado) con la consiguiente decisión de la dosis de inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE).

#### Tratamiento de la enfermedad de Gaucher

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher cambió radicalmente desde la introducción de la terapia de reemplazo enzimática. Hasta entonces, la mayoría de los pacientes sólo recibían tratamientos paliativos para aliviar las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad: transfusiones de componentes de la sangre destinados a corregir la anemia o los sangrados; la esplenectomía total o parcial para aliviar el efecto de masa y el hiperesplenismo; radioterapia para el manejo del dolor óseo, entre otros. El resultado de estas terapias, lejos de aliviar a los pacientes, trajo aparejado la aparición de nuevas complicaciones o

el agravamiento de las ya existentes. El tratamiento ortopédico sigue ocupando un lugar importante en el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher.

#### Terapia de reemplazo enzimática

En 1974, se demostró que la infusión IV de glucocerebrosidasa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y sanguíneos de glucocerebrósido, pero los resultados no fueron consistentes.<sup>9</sup>

Posteriormente, y luego de la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos, se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio piloto realizado por Barton y colaboradores.<sup>10</sup>

Desde su aprobación en 1991 por la FDA, la terapia de reemplazo enzimática ha modificado el fenotipo de la EG; pero dado que se trata de una enfermedad metabólica compleja, con gran heterogeneidad entre los pacientes aun

entre hermanos con el mismo genotipo, es probable que la respuesta a la terapia de reemplazo enzimática varíe de paciente a paciente.

Los objetivos de la terapia de reemplazo enzimática deben ser:<sup>11</sup>

- Normalizar niveles de hemoglobina
- Aumentar el recuento de plaquetas alcanzando niveles seguros (es decir, no asociados a un aumento del riesgo de padecer hemorragias)
- Reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas
- Prevenir la necesidad de esplenectomía
- Prevenir las crisis óseas y las fracturas
- Promover un crecimiento óptimo

La dosis inicial de terapia de reemplazo enzimática debe determinarse de manera individual, basándose en la severidad de la patología y su progresión de acuerdo con la evaluación clínica, de laboratorio, radiológica y la calidad de vida.<sup>3</sup> El 80% de todos los pacientes en Estados Unidos, reportados al Registro del ICGG, han comenzado la terapia de reemplazo enzimática con dosis de 30 a 60 U/kg cada dos semanas, y la dosis media de la terapia a largo plazo es de aproximadamente 30 U/kg cada dos semanas. Los niños con alto riesgo de complicaciones deben recibir una dosis de 60 U/kg cada dos semanas, con un ajuste posterior de acuerdo con la respuesta clínica y el logro de las metas terapéuticas.<sup>3</sup> Pocas veces son necesarias dosis superiores a 60 U/kg.

El análisis del Registro del ICGG mostró que la velocidad y alcance de la respuesta hematológica fueron significativamente menores entre pacientes tratados con dosis bajas, comparándose contra los que recibían un régimen de dosis altas, consistente con una relación dosis-respuesta.<sup>12</sup> El ajuste de la dosis posterior al inicio de la terapia de reemplazo enzimática se deberá hacer en forma individual y se podrá aumentar o disminuir, según el logro de las metas terapéuticas evaluadas en la monitorización de cada paciente.

La falta de respuesta en un lapso de seis meses indica que el paciente necesita una dosis más alta.<sup>3</sup> El objetivo final es determinar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente. Los pacientes que requieren terapia de reemplazo enzimática deben continuar la terapia por tiempo indefinido para mantener las mejorías clínicas obtenidas. La interrupción de la TRE se asocia a recaída de las mediciones hematoló-

gicas y volúmenes de órganos, y se entiende que también produce recaída de los parámetros esqueléticos. La terapia de reemplazo enzimática es un tratamiento de por vida, por lo tanto no son apropiados los períodos prolongados sin terapia.<sup>3,12</sup>

## CASO CLINICO

Enseguida se describe el caso clínico de un paciente atendido en nuestro Hospital. Se trata de un masculino de 22 años de edad, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual. Ingresó con un cuadro clínico de 6 meses de evolución. Caracterizado por saciedad temprana, dolor óseo generalizado de predominio en huesos largos. 15 días previos a su ingreso presenta: dolor en epigastrio e hipocondrio derecho, de inicio insidioso, acompañado de náusea sin presentar vómito, que aumenta de intensidad con la ingesta de alimentos grasos. Tres días con ictericia en piel y conjuntivas, acolia y coluria. A la exploración física se confirmó tinte icterico +++, abdomen blando, doloroso a la palpación media y profunda en hipocondrio derecho, peristalsis presente, sin datos de abdomen agudo, se palpa hepatomegalia 3 a 4 cm debajo del reborde costal, liso e indoloro, esplenomegalia a 2 o 3 cm por arriba de la fosa iliaca derecha, con aumento en la consistencia, no doloroso. No ascitis, ni red venosa colateral.

TA: 110/70 FC: 85x' FR: 22x' Temp. 36.5°C.

Laboratorios de ingreso. BH: Leucocitos 3.86, Eritrocitos 5.69, HB 15.0, HCT 43.9, MCV 77.2, MCH 26.4, Plaquetas 39.9. Diferencial: Neutrófilos 64%, Bandas 0%, Linfocitos 33%, Monocitos 3%, eosinófilos 0%, Basófilos 0%. Las PFH: Albumina 4.3, Globulinas 2.7, BT 11.1, BD 5.8, BI 5.3, TGO 122, TGP 206, FA 344, TP 15.8, INR 1.5, TPT 35.1.

El ultrasonido abdominal reportó colelitiasis y coledocolitiasis, hepato- esplenomegalia. A los 3 días de ingreso, disminuye la cuenta leucocitaria a: 1.5, eritrocitos 4.65, Hb. 12.2, HCT 34.7, MCV 76.1, MCH 26.7, plaquetas 45. Se realizó endoscopia de tubo digestivo alto la cual reportó: gastritis eritematosa en antró y compresión extrínseca en cara anterior del antró y pared media de la 2<sup>a</sup> porción del duodeno. Tomográficamente se demostró hepato-esplenomegalia (figura 3).

Ante la sospecha clínica de probable enfermedad de Gaucher, se realizó aspirado de medula ósea (Figura 4), se enviaron muestras para enzimas en leucocitos y en

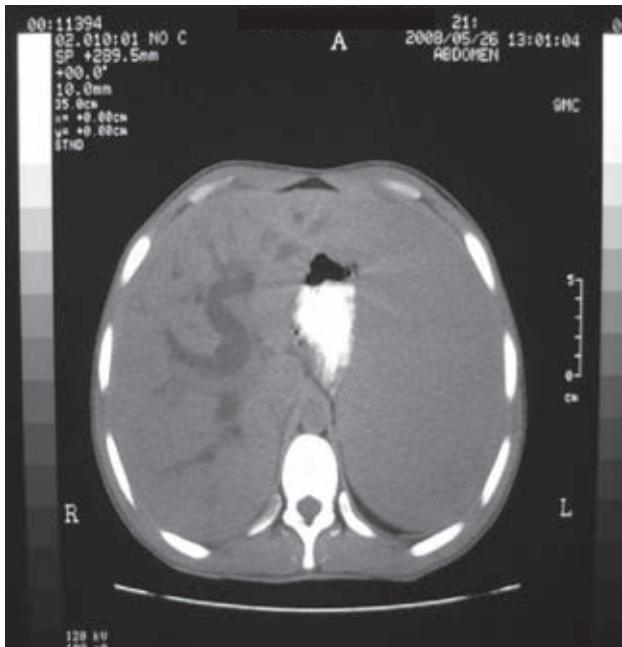


Figura 3. TAC con hepatosplenomegalia importante.

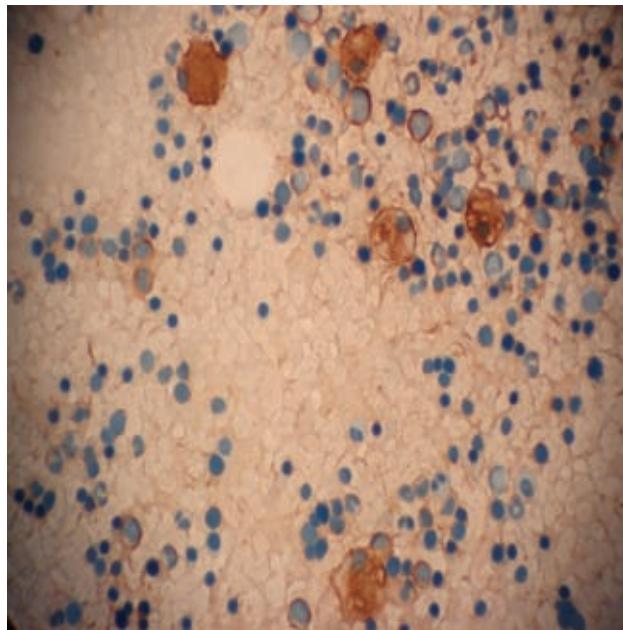


Figura 4. Aspirado de médula ósea con reporte de patología que demostró numerosos macrófagos con citoplasma fibrilar basófilo compatible con enfermedad de Gaucher en médula ósea.

sangre seca al Instituto de Hematopatología en la Ciudad de México. Con reportes de: 25.6 y 5 respectivamente con referencia: 34.2-53.5 Nmol/mg/hr y 7-14.6 mol/(dis) co\*h. El aspirado de médula ósea demostró numerosos macrófagos con citoplasma fibrilar basófilo compatible con enfermedad de Gaucher en médula ósea. El día 25 de mayo se le realizó CPRE con extracción de 2 litos, con buena evolución clínica. Egresó en buenas condiciones clínicas. Ultima valoración hace un mes en buenas condiciones generales. Comenzó terapia de reemplazo enzimático.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher en las primeras décadas de la vida, debido a signos o síntomas físicos es, en general indicativo de una severidad y progresión rápida. La intervención terapéutica temprana con dosis adecuadas de terapia de reemplazo enzimática permitiría, especialmente en niños, evitar la aparición de complicaciones. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen alto riesgo de sufrir complicaciones mórbidas irreversibles, fundamentalmente óseas.

## REFERENCIAS

1. Vilchez-Padilla JJ. Enfermedades del sistema nervioso por errores metabólicos congénitos. Medicine 2003;8(103):5548-5557.
2. Beutler E. Gaucher disease as a paradigm of current issues regarding single gene mutations of humans. Proc Natl Acad Sci 1993;90(12):5384-5390.
3. Sidransky E. Gaucher disease and parkinsonism. Mol Genet Metab 2005;84(4):302-304.
4. Beutler E, Gelbart T, Scott CR. Hematologically important mutations: Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 2005;35(3):355-364.
5. Manger B, Menge E, Schaefer R, Haase C, et al. Gaucher disease, Fabry disease and mucopolysaccharidosis type I—how can the rheumatologist recognise these patients? J Rheumatol 2006;65(1):32,34-43.
6. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol 2004; 41(4 Suppl 5):15-22.
7. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. Br J Haematol 2005;129(2):178-188.
8. Michelin K, Wajner A, Bock H, Fachel A, et al. Biochemical properties of beta-glucuronidase in leukocytes from patients and obligate heterozygotes for Gaucher disease carriers. Clin Chim Acta 2005;362(1-2):101-109.
9. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. 2009 [cited 2009; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

10. Human Genome Mutation Database. 2009 [cited 2009; Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>].
11. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10(4):891-902.
12. Pastores GM. Gaucher Disease. *GeneReviews* 2006 [cited 2006 02/03/2006]; Available from: <http://www.genetests.org/query?dz=gaucher>.
13. Beutler E. Discrepancies between genotype and phenotype in hematology: an important frontier. *Blood* 2001;98(9):2597-2602.
14. Accardo A, Bembi B, Pensiero S, Perissutti P. Type 3 Gaucher's disease in a three-year-old child: saccadic eye movements analysis. *J AAPOS* 2005;9(5): 501-503.
15. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(4):519-524.
16. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(6):603-608.
17. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006;28(1):39-48.
18. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004;83(1-2): 6-15.
19. Amato D, Stachiw T, Clarke JT, Rivard GE. Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27(5):659-669.
20. Liou B, Kazimierczuk A, Zhang M, Scott CR, et al. Analyses of variant acid beta-glucosidases: effects of Gaucher disease mutations. *J Biol Chem* 2006;281(7):4242-453.
21. Allen MJ. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher disease: increased release of interleukin -6 e interleukin-10. *QJM* 1997; 90:19-25.
22. Hollak CE. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL-8 in type 1 Gaucher disease. *Blood cells Mol Dis* 1997;23:201-212.
23. Derralynn H. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138:676-686.
24. De Fost M. Increase incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol and Dis* 2006;36:53-58.
25. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, Hollak CEM. Non-Neuronopathic Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systemic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:337-349.
26. Giraldo P, Capabro JL, Alfonso P, Latre P, et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y sus familiares. *Med Clin (Barc)* 2008;131(5):175-179.
27. Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology* 2008;70:2277-2283.
28. Clark LN, Ross BM, Wang Y, Mejia-Santana H, et al. Mutations in the glucerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:1270-1277.
29. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:175-180.
30. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:748-762.