

Enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III. Revisión de la literatura y presentación de un caso tratado con enzima recombinante humana

Llamosa García Velásquez Gloria de Lourdes,¹

Navarrete Martínez Juana Inés,² Rivera Salgado Irene,³ Vicuña González Rosa María⁴

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Gaucher es el padecimiento lisosomal más frecuente. Es un defecto hereditario autosómico recesivo del metabolismo de los glucosifingolípidos. Se debe a la deficiencia de glucosilceramidasa, que conduce a la acumulación de glucosilceramida (glucocerebrósidos), principalmente en las células del sistema monocito-macrófago, dando manifestaciones clínicas por depósito en distintos tejidos y por la activación crónica de los macrófagos.

Objetivo: Revisar la literatura reciente sobre la forma neuropática crónica de esta enfermedad y su tratamiento con la enzima recombinante humana, así como presentar un caso a propósito. **Material y métodos:** Revisión de la literatura mediante Ovid y obtención de los artículos completos relacionados. Presentación del caso clínico, hallazgos de laboratorio y de estudios histopatológicos. **Conclusión:** Su detección oportuna es muy importante para evitar daño a diferentes órganos, ya que se cuenta en la actualidad con la enzima recombinante humana.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III, tratamiento con enzima recombinante humana.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 261-273

Neuronopathic type III Gaucher disease. Literature review and presentation of a case treated with human recombinant enzyme

ABSTRACT

Background: Gaucher disease is the most prevalent metabolic storage disorder. It was first described in 1882, in a 32 year old lady with chronic progressive hepatosplenomegaly by Dr. Ernest Philippe Gaucher. In 1934 glucocerebroside was identified as the material stored in the spleen of some more patients. In 1965 Brady found the defect due to the deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase that normally helps to break down lipid glucocerebroside, a membrane component of leukocytes and erythrocytes. In Gaucher disease, this glucocerebroside lipid is stored in the lysozymes of the reticuloendothelial cells, these lipid laden macrophages are called the Gaucher cells, in addition to the spleen, and the bone marrow are present in the liver, in the bone, in the lungs, etc. accounting for the multi-organ involvement of the disease. Its early diagnosis is very important in order to prevent damage, since nowadays we have the recombinant enzyme. In the present article we search for the bibliography about subacute and chronic neuronopathic Gaucher disease, and also we present a clinic case.

Key words: Neuronopathic type III Gaucher disease, treatment with human recombinant enzyme.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(3): 261-273

INTRODUCCIÓN

La historia del descubrimiento de los lisosomas inició en 1948, cuando Christian de Duve hizo investigaciones sobre la acción de la insulina en el hígado de las ratas y descubrió estas estructuras,

posteriormente se encontró que contenían más de 40 hidrolasas, involucradas en la degradación de carbohidratos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. El descubrimiento, también por serendipia, de que la falta de maltasa ácida lisosomal estaba involucrada en la glucogenosis tipo II, dio lugar a que Henri-Géry Hers, colaborador de Duve, formulara en 1965 el concepto de enfermedades lisosomales congénitas. En este grupo de padecimientos, la deficiencia genética de una enzima lisosomal da lugar a la acumulación intralisisomal de los sustratos que normalmente deberían ser degradados por ella. Desde entonces se han descrito más de 45 tipos. Se calcula su frecuencia en uno por 5 mil recién nacidos vivos. El conocimiento de la enzima faltante, ha dado lugar al desarrollo de sustitutos de las mismas o de inhibidores de los sustratos

1. Médico Adscrito al Servicio de Neurología.

2. Médico Adscrito al Servicio de Genética.

3. Jefe de Servicio de Patología.

4. Neuropatóloga adscrita al Servicio de Patología.

Correspondencia:

Dra. Gloria de Lourdes Llamosa García Velásquez
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos,
Servicio de Neurología.
Periférico Sur 4091, Col. Fuentes del Pedregal
Ciudad de México.
Correo electrónico: llamosa@medscape.com

que se acumulan, lo que constituye una esperanza para el manejo de estos pacientes, a los que hasta hace poco había poco que ofrecer. La enfermedad de Gaucher es el padecimiento de depósito lisosomal más frecuente. La deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa provoca acumulación de glucocerebrósidos en distintos tejidos. Fue descrita por el Dr. Phillippe Charles Ernest Gaucher, quien en 1882 presentó como tesis el caso de una mujer de 32 años con esplenomegalia, cuyos cambios histológicos en la autopsia, correspondieron a los hallazgos clásicos de la enfermedad.¹ Brady, et al. en 1965, documentaron que estaba relacionada con la disminución de la glucocerebrosidasa.^{2,3} Ésta es una enzima que se encarga de desintegrar a los glucocerebrósidos, que son componentes lipídicos de las membranas de los leucocitos y de los eritrocitos, al no ser adecuadamente procesados, se depositan en los lisosomas de las células retículoendoteliales, generando macrófagos "cargados" de este lípido que constituyen las llamadas células de Gaucher. Es un trastorno genético de herencia autonómica recesiva. El riesgo de recurrencia entre hermanos, independientemente de su género, es de 25%.

Hasta la fecha se conocen más de 280 mutaciones, que se encuentran en los brazos largos del cromosoma 1, locus 21 y ocasionan alteraciones en la beta glucosidasa ácida o en el factor activador de los esfingolípidos (SAP2). Las combinaciones de estas mutaciones producen una variación fenotípica específica por lo que la enfermedad es en realidad un continuo, que va desde las formas muy severas con muerte temprana hasta las más ligeras, subclínicas en adultos.⁴

La acumulación del sustrato glucosferamida no metabolizado por la carencia de la enzima se deposita en varios tejidos, condicionando las alteraciones típicas del padecimiento y tiene predilección por órganos como el bazo y el hígado, por lo que generalmente se diagnostica por la hepat-

esplenomegalia. Con frecuencia provoca trastornos sistémicos, por la infiltración visceral, apareciendo dolor, plenitud abdominal, diarrea, insuficiencia hepática, cirrosis o colelitiasis. En caso de afectación cardio-pulmonar hay disnea, taquipnea, tos o infecciones repetidas. Puede haber enfermedad restrictiva pulmonar, hipertensión pulmonar, síndrome hepatopulmonar, cardiomiopatía y valvulopatías. La infiltración de la médula ósea y de los ganglios linfáticos, provoca anemia, trombocitopenia y leucopenia, gamopatías, mayor riesgo de enfermedades malignas y de procesos infecciosos. Cuando se infiltra al hueso pueden ocurrir crisis dolorosas óseas con fiebre y aumento de reactantes de fase aguda, osteopenia, necrosis, lisis, fracturas patológicas, deformidades óseas y retardo en el crecimiento. En la piel suele aparecer una coloración amarillenta, manchas cafés o petequias. A nivel oftalmológico se producen opacidades corneales y pingüeculas. Algunos enfermos cursan con hipermetabolismo y otros con retraso en la pubertad. Estas alteraciones pueden presentarse tempranamente, o bien, ser tardías y sutiles. Cuando un paciente tiene las alteraciones típicas de la enfermedad y se ha comprobado la alteración de la enzima glucosferamidasa, pero además presenta alteraciones neurológicas, no atribuibles a otra causa, se está frente a un caso de enfermedad de Gaucher neuronopática.⁵ De acuerdo con las manifestaciones clínicas y el tipo de mutación se describen tres tipos de la enfermedad:

- **Tipo 1.** Forma no neuronopática, crónica: Es la más frecuente, puede ser una mutación homocigótica, se observa principalmente en judíos Ashkenazi y es menos severa. Tiene las manifestaciones sistémicas señaladas. Existen otras formas heterocigóticas de esta variedad que pueden ser más severas, pero el enfermo no cursa con alteraciones neurológicas y su pronóstico en términos generales es mejor.

Tabla 1
Tipos de enfermedad de Gaucher

Tipo	Genotipo	Fenotipo
1	N370S/N370S Homocigoto Más frecuente Judíos Ashkenazi N370S/otros alelos L44P/otros alelos	No neuronopático Manifestaciones hematológicas y óseas Menos severo No neuronopático Severo
2	L444P/ otro alelo	Neuronopático agudo Muerte en la infancia
3	L444P/L444P	Neuronopático crónico

- **Tipo 2.** Forma neuronopática aguda infantil: Habitualmente se trata de mutaciones heterocigóticas, las manifestaciones neurológicas aparecen antes del año de vida, el enfermo tiene muy mal pronóstico, con sobrevida muy corta.
- **Tipo 3.** Forma neuronopática subaguda o crónica, homocigótica: Donde las manifestaciones neurológicas aparecen un poco más tarde, son progresivas y ensombrecen el pronóstico, pero en menor grado que en el tipo 2⁶ (Tabla 1).

Las formas neuronopáticas son las más raras, menos de un caso en 100 mil recién nacidos vivos. Sin embargo, algunas comunidades, como las del Norte de Suecia, Polonia y algunas regiones árabes, tienen más casos.⁷

Los principales trastornos neurológicos son: espasticidad, retroflexión de la cabeza, hiperreflexia, estrabismo, apraxia oculomotora, trismus, disfagia, estridor laríngeo, alteraciones extrapiramidales, crisis convulsivas, mioclonias, las cuales a veces pueden ser tan severas que dan lugar a una subvariedad de enfermedad de Gaucher (G3 A)⁸ y demencia. En ocasiones la diferenciación entre el tipo 2 y el 3 no es tan clara, aunque típicamente la enfermedad de Gaucher tipo 3 no tiene signos bulbares tempranos. Sin embargo, se han señalado excepciones.

El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante la determinación de la actividad de la 3-glucosidasa leucocitaria, que está disminuida y la enzima convertidora de la angiotensina, y fosfatasa ácida séricas aumentadas.⁹

Se piensa que la acumulación del agente citotóxico glucosílesfingosina¹⁰⁻¹² en el cerebro y de las células de Gaucher a nivel perivascular en los pequeños vasos cerebrales, condicionan las alteraciones neurológicas asociadas. El diagnóstico morfológico se basa en la identificación de las células espumosas características llamadas "Células de Gaucher", que son células del sistema retículo-endoacial grandes con un citoplasma fibrilar con aspecto descrito de "papel de china, pergamino o seda arrugados" la tinción de PAS es intensamente positiva (Figura 1), los núcleos son excéntricos e hipercromáticos, tienen fosfatasa ácida tartrato resistente, picnosis en el núcleo, contienen el cerebrósido en su citoplasma y desplazan la celularidad normal de los órganos infiltrados, especialmente en la médula ósea, el hígado y el bazo. En la sangre periférica es excepcional documentar estas células, pero es frecuente que los monocitos tengan fosfatasa ácida tartrato resistente muy aumentada. En microscopía electrónica se pueden observar estructuras tubulares típicas, microvellosidades múltiples, el citoplasma fibrilar corresponde a lisosomas etlongados y distendidos que

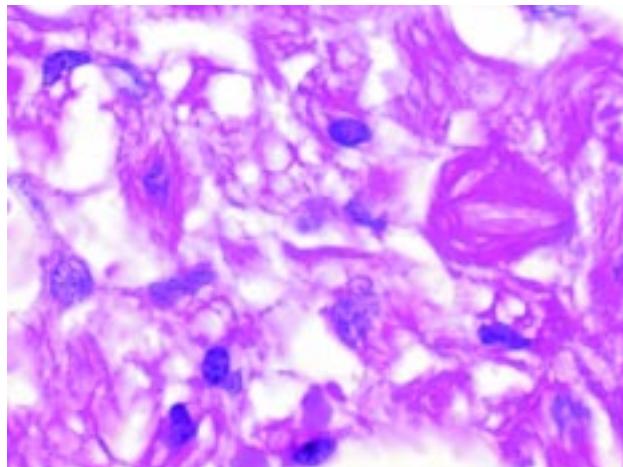


Figura 1. Células de Gaucher en el ganglio linfático, con tinción de PAS. Se resalta el citoplasma fibrilar, similar a "papel de china arrugado".

contienen los lípidos almacenados en cisternas de doble capa.¹³

El tratamiento en el caso de la enfermedad de Gaucher tipo 2 es muy limitado, pero en los otros, la terapia con reemplazo enzimático¹⁴ es una esperanza. Actualmente se utiliza la imiglucerasa recombinante, la cual tiene efectos positivos sobre las alteraciones viscerales, hematológicas y óseas.¹⁵ No se sabe a ciencia cierta y a largo plazo sus efectos sobre los síntomas neurológicos.¹⁶ Existen trabajos que no demuestran que el daño neurológico realmente se detenga a pesar de la terapia sustitutiva.¹⁷ Existen, sin embargo, estudios que muestran alguna eficacia en los pacientes con enfermedad tipo 3 que, cuando menos, mejora la calidad de vida al modificar el curso de las alteraciones sistémicas.¹⁸ Dado que la enzima recombinante se obtiene de tejidos humanos, a pesar de las técnicas de purificación actuales, cabe algún riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis. Asimismo se han señalado reacciones anafilácticas, fiebre y empeoramiento de las crisis convulsivas. La esplenectomía puede ser necesaria para mejorar la anemia y la trombocitopenia, así como el dolor motivado por esplenomegalia gigante, pero se ha relacionado con empeoramiento global del curso de la enfermedad a nivel óseo, hepático y neurológico, y sepsis fulminantes. En la Comunidad Europea se aprobó en 2003 el uso de Miglustat, (N-butil-deosinojirimicina), un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintetasa, responsable del primer paso en la síntesis de la mayor parte de glucoesfingolípidos. Se requiere algo de actividad enzimática nativa, por lo cuál es más útil en las formas crónicas de la enfermedad. No está disponible en México.

Otra alternativa es el trasplante alogénico de médula ósea, con resultados variables. Un nuevo procedimiento consiste en el trasplante autólogo de células madre en las que se ha insertado el gen o el DNAc de la glucocerebrosidasa normal (transferencia génica).¹⁹ Dentro del manejo de estos pacientes es muy importante la atención sintomática, el consejo genético y el apoyo multidisciplinario del enfermo y de su núcleo familiar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Además de la revisión bibliográfica general, se buscaron intencionadamente mediante Ovid las citas de artículos indexados hasta el 29 de enero de 2007, cuyo tópico principal fuera la enfermedad de Gaucher. Se obtuvieron 3,197 artículos: publicados en inglés 2,569, sólo en humanos 2,469, restringido a su tratamiento 429, limitado a texto completo 145 en lo general y 38 de tratamiento. En la búsqueda específica de enfermedad de Gaucher neuronopática, de 54 artículos sólo uno de ellos fue específico del tipo 3. En la búsqueda de "Guidelines" de manejo de la enfermedad de Gaucher neuronopática, sólo hubo un artículo disponible de forma impresa.²⁰

Se estudió y trató a un paciente adulto con enfermedad de Gaucher tipo 3, quién falleció y cuya historia y hallazgos presentaremos más adelante.

RESULTADOS

Al Norte de Suecia, Norrbotten,²¹ es un lugar interesante desde el punto de vista genético, ya que entre su población la mutación L444P, para la que son homocigotos, es muy frecuente, presentándose la enfermedad de Gaucher tipo 3 en un buen número de ellos, lo que ha permitido tener una mayor experiencia en el comportamiento de la misma y ha sido la base para la publicación de varios estudios. En esta población el cuadro es con frecuencia progresivo, desarrollan demencia,²² que evoluciona más rápido si se realiza esplenectomía y habitualmente alrededor de los 12 años de edad fallecen. Anders Erikson y cols., entre otros trabajos publicaron en 2006 un artículo sobre su experiencia en 10 años de aplicar la enzima recombinante en los pacientes de esta comunidad.²³ Estudiaron el efecto de la misma sobre los signos neurológicos de ocho pacientes con Gaucher neuronopático crónico (tipo 3), así como el uso de la citotriosidasa y los niveles de glucosilceramida para monitorear los cambios de dosis comparándolos con la quemokina CCL 18. Los principales problemas neurológicos en sus enfermos fueron: la epilepsia (crisis mioclónicas, crisis tónico clónicas, crisis parciales complejas), el temblor sobre todo de intención, la ataxia, la oftalmoplejía, la paraparesia espástica y el retraso mental. Reportaron que la calidad de vida de estos

pacientes mejoró durante los primeros años del tratamiento, manteniéndose estable posteriormente. Y al comparar su esperanza de vida con el resto de esa comunidad que no recibió el tratamiento, ésta fue superior. Sin embargo, no se observaron cambios favorables en la epilepsia, que de hecho empeoró en algunos de ellos. En cambio los exámenes psicométricos se mantuvieron estables. En cuanto a las alteraciones viscerales y hematológicas, la respuesta fue muy favorable.²⁴ La citoriosidasa y la CCL18 reflejan el daño ocasionado por las células de Gaucher y probablemente la cantidad de glucosilceramida acumulada. Pero el aumento en los niveles circulantes de ésta son más tempranos. Sin embargo, el mantener los niveles de dicha sustancia en rangos normales, no logró evitar el daño neurológico. El uso de la enzima recombinante en estos pacientes, parece haber retardado las alteraciones neurológicas y los autores concluyen que es posible que la acumulación de células de Gaucher perivasculares estén implicadas directamente en las alteraciones del sistema nervioso central y dado que se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica, la enzima pueda modificarlas en algún grado. Por otra parte, el uso de este tratamiento evita la necesidad de esplenectomía, lo cual influye favorablemente sobre el estado neurológico. Finalmente señalan que la determinación de los niveles de glucosilceramida en eritrocitos y plasma y de la citoriosidasa son útiles para determinar la dosis óptima en cada enfermo y su eventual reducción durante el tratamiento. Aún hacen falta más estudios para confirmar que la CCL 18 lo es también.

Derivado en parte de la experiencia de la comunidad de este trabajo, se formó un grupo de expertos para realizar un consenso, sobre el manejo del tipo neuronopático de la enfermedad.²⁵ Se sabía que éste tiende a ser progresivo, pero la tasa de progresión es muy variable. Los autores proponen dividir la enfermedad neuronopática en aguda y en crónica.

La forma aguda inicia antes del año de edad, cursa con alteraciones bulbares progresivas (estridor, estrabismo, disfagia); daño piramidal (opistotonos, retroflexión de la cabeza, espasticidad, trismos) y alteración cognitiva, éstas dos últimas pueden ser más graves y ofrecer un peor pronóstico.

Los casos crónicos aparecen más tardíamente y el daño neurológico es más lento. El seguimiento neurológico de los pacientes que tienen signos o síntomas del sistema nervioso es indispensable. Pero también es necesario realizar un monitoreo riguroso en los pacientes con enfermedad de Gaucher con factores de riesgo como contar con un familiar con enfermedad de Gaucher neuronopática demostrada; genotipos de alto riesgo para esta va-

Tabla 2

Monitoreo neurológico de los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática y en los que tienen factores de riesgo

-
- I. Valoración neurológica inicial:
- Exploración neurológica completa, por un neurólogo.
 - Examen neuro-oftalmológico completo, incluyendo la valoración objetiva de los movimientos extra-oculares (electro-oculografía), por especialista.
 - Medición de la audición periférica: emisión electro-acústica en pequeños y audiometría tonal en mayores.
2. Estudios de imagen:
- Resonancia magnética del encéfalo, de ser imposible, tomografía del cráneo.
3. Estudios neurofisiológicos:
- Electroencefalograma
 - Potenciales evocados del tallo cerebral.
4. Estudio neuropsicométrico:
- WISC III, si las condiciones generales de salud del paciente lo permiten.
- II. Seguimiento:
- Examen clínico:
 - Valoración neurológica cada tres meses durante un año y cada seis meses después.
 - Examen de los movimientos extra-oculares cada seis meses.
 - Valoración neuro-oftalmológica cada año.
 - Valoración anual de la audición periférica.
 - Estudios de imagen, sólo si están indicados clínicamente.
 - Neurofisiológicos:
 - EEG si hay crisis convulsivas.
 - PEAT anuales.
 - Neuropsicométricos anuales.
-

riedad (L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H) y, en casos de enfermedad sistémica severa, que se instale antes de los dos años de edad. En estos enfermos, la exploración neurológica inicial puede ser normal y desarrollarse la forma neuronopática más adelante (Tabla 2).

Guías de tratamiento en la enfermedad de Gaucher neuronopática²⁴

- Valoración neurológica inicial, de monitoreo y de seguimiento.
- El tratamiento de elección es la terapia con reemplazo enzimático, con la glucocerebrosidasa humana recombinante.^{26,16}
- Debe ser empleada en los pacientes con el tipo crónico de la enfermedad y en aquellos grupos de "riesgo" ya comentados.
- Tan pronto se haga el diagnóstico, se indica iniciar con dosis de 120 U por kilogramo de peso cada dos semanas, hasta que el paciente llegue a la edad adulta y presente un cuadro leve a moderado de Gaucher, con manifestaciones neurológicas estables.^{27,28}
- Si hay progresión de los signos neurológicos, se deberá considerar duplicar la dosis por seis meses.
- Si a pesar de esto el daño neurológico continúa su progresión, deberá mantenerse la míni-

ma dosis útil de la enzima que controle las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.^{29,30}

- Los pacientes con enfermedad no neuronopática (excepto los que tienen familiares con tipos neuronopáticos) deberán recibir la enzima en dosis de 60 UI/kg cada dos semanas.
- No existen aún evidencias de que las formas neuronopáticas agudas modifiquen su curso con la enzima; sin embargo, si el paciente no tiene daño cognitivo grave se recomienda intentar el uso de la enzima a razón de 120 u/kg cada dos semanas, con seguimiento por un centro especializado y evaluar a los seis meses si hubo algún cambio favorable en la esfera neurológica. En caso contrario y en los casos agudos graves, no se recomienda su uso.³¹
- Cuando existe daño visceral grave puede ser necesario utilizar dosis mayores de la enzima.
- La esplenectomía debe ser reservada para casos de emergencia y de ser posible realizarla sólo en forma parcial.

El uso de la enzima parece mejorar la calidad de vida y, en casos aún anecdóticos, ha logrado disminuir algunos signos neurológicos, como la distonía e incluso algunos signos de tallo cerebral.³²

El uso de la enzima con el fin de "prevenir" formas neuronopáticas no ha sido demostrado, por lo que tampoco se recomienda como indicación.

A veces se ha utilizado con éxito la enzima en pacientes embarazadas, pero requieren de un seguimiento especializado tanto ellas como sus productos.^{33,34}

El transplante de médula ósea exitoso ha logrado mantener más o menos estable el curso sistémico de la enfermedad, inclusive hay reportes de alguna regresión de los síntomas neurológicos;³⁵ sin embargo, su morbi-mortalidad hace que no sea considerado como tratamiento de primera elección.³⁶

CASO CLÍNICO

Presentamos a continuación el caso muy ilustrativo de un paciente con enfermedad de Gaucher tipo III atendido en nuestra institución.

Se trató de un hombre nacido en junio de 1985, hispano blanco, sin antecedentes de consanguinidad ni heredo-familiares de importancia, producto de la gesta I, embarazo normal, cesárea por presentación transversa, sin eventos perinatales relevantes. Desarrolló sostén cefálico a los tres meses, sedestación a los seis meses, bipedestación a los ocho meses, marcha independiente y lenguaje antes del año de edad. Ingresó a la escuela y llegó hasta tercero de primaria sin ningún problema escolar. La madre reportó que fue completamente normal hasta el año y medio en que se detectó en forma incidental hepatosplenomegalia. A los cuatro años presentó crisis de dolor óseo en las extremidades y trombocitopenia, por lo que se le practicó un estudio de aspirado medular y se le hizo el diagnóstico de enfermedad de Gaucher. A los ocho años presentó crisis convulsivas descritas como tónico-clónicas, controladas con valproato. Dos años después se reportó movimientos anormales, que se exacerbaban al tocar al paciente o al intentar moverse, son progresivos y limitan poco a poco la actividad del enfermo hasta impedirle deambular. Recibió varias combinaciones de antiepilepticos, sin mejoría. Padecía una dermatosis crónica generalizada de color ocre, tratada con antifúngicos, sin éxito. Negaron antecedentes de sangrados, fracturas patológicas y otros. En octubre de 2005 fue enviado al Servicio de Genética de nuestro Hospital, para valoración del uso de enzima recombinante y, dentro de su protocolo de estudio, se solicitó también valoración neurológica.

El paciente era un hombre de edad aparente inferior a la cronológica, talla 1.65 m y peso 56 kg. Encamado. Con dermatosis eritemato-escamosa diseminada, color ocre (Figuras 2 y 3). Esplenomegalia de 8 cm por abajo del borde costal, hígado 1 cm por debajo borde costal. Sin que se documentaran otras alteraciones en su revisión sistémica. A la exploración neurológica inicial, despierto, obedecía

órdenes sencillas con respuestas concretas y orientado en tiempo y lugar. Manifestaba sus deseos. Sin papiledema, papila con excavación del 30% ligeramente pálida; vasos centrales emergentes, área macular con reflejo foveolar presente. Agudeza visual ojo derecho 20/70, izquierdo 20/60, no mejoró con estenopeico. No cooperó para campimetría. Reflejos pupilares, normales. Movimientos extraoculares, muy torpes, pero completos. Otoscopia con conductos auditivos externos permeables y membranas timpánicas íntegras, opacas, con conducta de normo-oyente. Movimientos distónicos de la cara, cuello y extremidades, de predominio en el lado izquierdo, desencadenados con la intención del movimiento, stress o tocarlo, deformaban distalmente las extremidades, aumentando su tono muscular pasajeramente. Durante el reposo el tono era normal. Fuerza presente, pero la movilidad voluntaria muy obstaculizada por estos movimientos. Reflejos osteo-tendinosos, simétricos en + 1, sin signos de Babinski, ni Hoffman. Sensibi-



Figura 2. Octubre de 2005, a su ingreso a nuestro hospital.



Figura 3. Dermatosis color ocre y pes cavus.

lidad gruesa conservada. Pruebas cerebelosas imposibles. Incapacidad para la deambulación. Hipotrofia muscular severa. Pes cavus. Al tiempo de su llegada a nuestro hospital el enfermo tomaba: 100 mg cada 12 horas de Lamotrigina; 2 mg cada ocho horas de clonacepam; topiramato 200 mg/12 horas; 1200 mg al día de valproato de magnesio, a pesar de lo cual persistían estos movimientos. En su laboratorio inicial mostró: Plaquetopenia de 58 mil. Hbg 11.6 g/dL. Leucocitos 4.39. TGO 20, TGP 9, CHL 105, bilirrubinas 0.9, indirecta 0.7, directa 0.2. Pruebas de coagulación normales. Tenía 10% de actividad enzimática de betaglucocerebrosidasa. La prueba molecular de ADN demostró que tenía la mutación L444P con el genotipo L444P/L444P.

Entre sus principales estudios de gabinete se contó con: Densitometría ósea normal con un total de masa ósea 1.474 g. Placas de tórax y abdomen, sin altera-

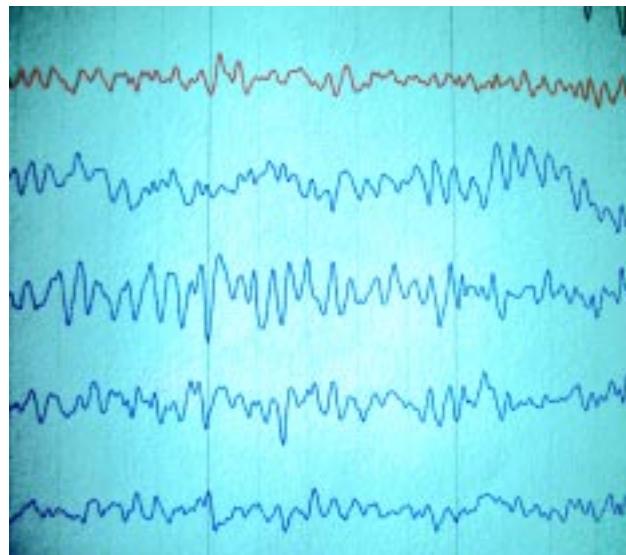


Figura 4. Trazo de electroencefalograma a su ingreso, octubre 2005.

ciones evidentes. Algunas deformidades óseas menores. Impedanciometría con curvas timpanométricas tipo C de Jerger bilateral y reflejos estapediales presentes en oído derecho a 500 Hz a 80 dB, 1000 Hz a 85 dB y ausentes a partir de 2000 Hz en oído izquierdo en 500 Hz a 95 dB y en 1000 Hz a 105 dB, resto ausentes. Potenciales evocados del tallo cerebral con: 1200 estímulos tipo click de rarefacción a intensidad de 80 dB bilateral: con componentes principales (I-III y V) de morfología y replicación adecuadas, latencias absolutas normales en oído derecho y prolongada de onda V en oído izquierdo, intervalo inter-onda normales en oído derecho y prolongado III-V izquierdo, que repercute en tiempo de conducción central ipsilateral. Pasó de baja a alta tasa de estimulación prolongado bilateral de predominio derecho. Alteraciones a nivel de oído con presiones negativas, ausencia de reflejo estapedial. Vía auditiva derecha con alteración de la neuroconducción a nivel del tallo cerebral. Se realizaron varios estudios de electroencefalograma (Figura 4). Tomografía de cráneo, que mostró atrofia corticosubcortical, al igual que la Resonancia magnética del cerebro (Figura 5) y elevación de la creatina y la colina con disminución de la NAA en el análisis espectral (Figuras 6 y 7).

ID: enfermedad de Gaucher tipo III, neuronopática crónica con "Severity Score Index" de 20 puntos, el máximo, dado que tiene alteraciones neurológicas. Se redujeron lentamente los antiepilepticos, iniciando con la disminución del topiramato y se introdujeron dosis progresivas de amantadina. Desde la introducción de la misma a razón de 50 mg se observó disminución de los movimientos distónicos, se continuó el plan disminuyendo el topiramato y aumentando la amantadina hasta 100 mg al día, prácticamente desaparecieron estos movimientos, por lo cual el paciente pudo hablar mucho mejor, elevar los brazos, comer por sí mismo y con apoyo dar algunos pasos (Figuras 8 y 9). En las semanas que siguieron, se redujo leve-

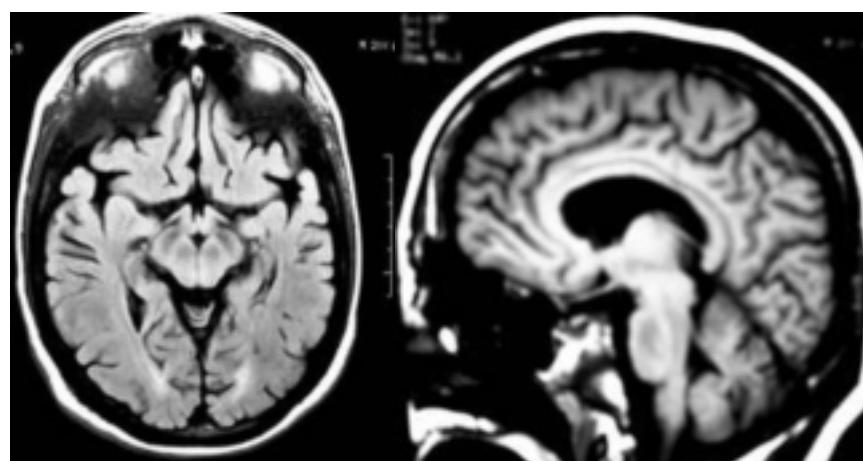


Figura 5. Resonancia magnética. Atrofia corticosubcortical.

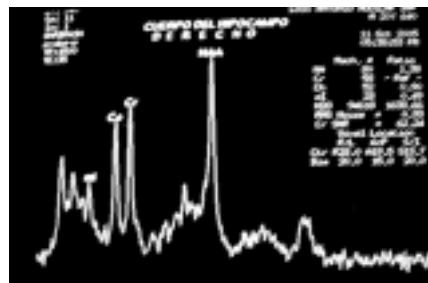
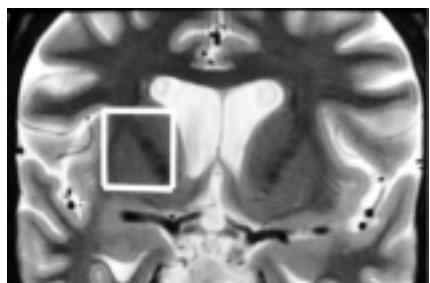


Figura 6. Análisis espectral. Cuerpo del hipocampo derecho.

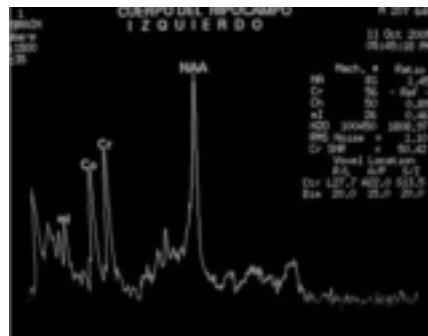


Figura 7. Cuerpo del hipocampo izquierdo. Elevación de la creatina y la colina con disminución de la NAA.



Figura 8. Con la administración de Amantadina.

mente la dosis de valproato de magnesio, ya que el enfermo tenía niveles supra-terapéuticos. En noviembre de 2005, se inició el manejo con enzima recombinante humana (*Cerezyme*), por vía intravenosa a razón de 70 UI por kg. Se aplicaron 19 viales de 200 UI cada uno (3800 UI) en cada sesión. Poco a poco sus constantes hematológicas mejoraron, así como su estado general (Tabla 3). Sin embargo, dos días después de la séptima infusión presentó fiebre de 38 °C, se documentó infección urinaria, por lo que recibió ciprofloxacina 500 mg ocho horas, por 10 días. Durante la octava y última infusión, cursó con fiebre de 40 °C, exacerbación de sus movimientos anormales y aparición de rash. Se solicitó determinación de anticuerpos antiimiglucerasa (enzima recombinante humana), fueron negativos. Se repitió la tomografía, que mostró la atrofia corticosubcortical conocida. Se realizó electroence-



Figura 9. Febrero de 2006.

falograma, que mostró algunas puntas aisladas, sin patrón subintrante. Posteriormente se consideró que tenía crisis convulsivas tónico clónicas, aplicaron diacepam, para yugularlas se realizó punción subclavia, con neumotórax accidental, que ameritó sello de agua, después lo intubaron, recibió apoyo ventilatorio y fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos. Recibió manejo con ácido valproico intravenoso, inotrópicos, antibióticos, midazolam. A pesar de lo cual continuó con los movimientos

Tabla 3
Evolución del paciente

Infusión	Fecha	Laboratorio	Evolución
1	17-11-05	Leucocitos 4.8 mL, Hb 10.8 gr. plaquetas 70 mL	Estable
2	05-12-05	Sin cambios	Sin cambio
3	21-12-05	Leucocitos 5.7 mL, Hb 12.3, plaquetas 71 mL	Sin cambio
4	03-01-06	Leucocitos 7.3 mL, Hbg 14.0, plaquetas 73 mL	Notable mejoría de los movimientos anormales, puede comer y vestirse por sí mismo.
5	17-01-06	Leucocitos 5.9 mL, HBg 13.6, plaquetas 81 mL	Estable
6	30-01-06	Leucocitos 12 mL, Hb 14 g , plaquetas 85 mL	Estable
7	13-02-06	Leucocitos 12.1 mL, Hb 14.7, plaquetas 87 mL citrotirosiasa 108 umol/l/h (rango 0-50.8), TGO33, TGP 19, DHL 174, bilirrubina total 0.9, directa 0.2, indirecta 0.7.	Dos días después fiebre 38°, infección urinaria.
8	28-02-06	Leucocitos 7.7 mL. Hb 12.3, plaquetas 82 mL	Fiebre de 40°, exacerbación de la distonía y de mioclonías, rash.

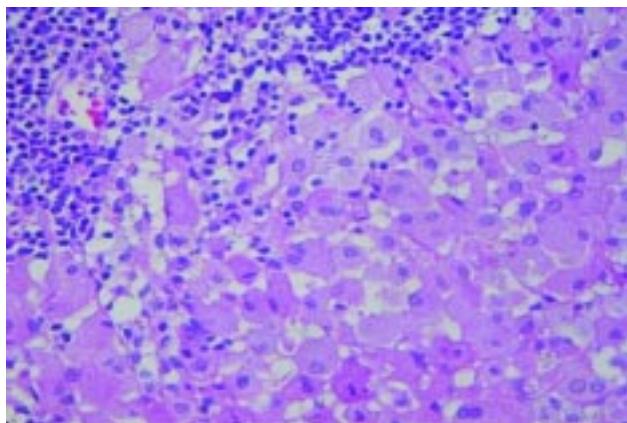


Figura 10. Biopsia de ganglio mesentérico pocos días antes del fallecimiento. Ganglio linfático mesentérico con infiltración por enfermedad de Gaucher.

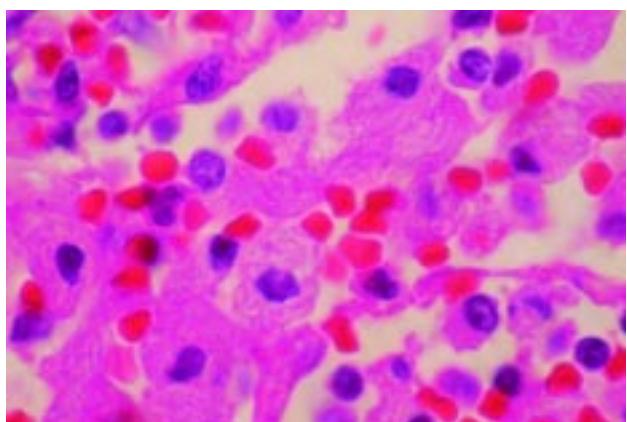


Figura 11. Ganglio linfático, tinción de hematoxilina-eosina, acercamiento de células de Gaucher, que se muestran grandes y con abundante citoplasma fibrilar.

anormales, por lo que lo sometieron a coma barbitúrico con propofol, se realizó dos veces EEG, no documentándose patrón de crisis. Se revirtió del

coma, se observaron sólo algunas mioclonias reflejas que cedieron con clonacepam oral. Se practicó punción lumbar y aspirado de médula ósea, sin documentarse procesos infecciosos ni neoplásicos. Se determinó procalcitonina que fue positiva. Se aislaron hifas en orina. El paciente logró mejorar clínicamente, prácticamente al grado previo: hablar, comer por sí mismo y manifestar deseos. El siguiente fin de semana, se agregó distensión abdominal, por lo que lo sometieron a laparotomía exploradora, encontrando adenitis, se tomó un ganglio linfático abdominal para biopsia (Figuras 10-12). Después de la cirugía, el paciente volvió a presentar fiebre intensa, falla orgánica múltiple, hepática y renal, paro cardiorrespiratorio, falleciendo en marzo de 2006.

ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

Cinco meses previos al fallecimiento del paciente, se le realizó una biopsia de hueso en donde se encontró: celularidad del 90%, con una relación 90/10 con el tejido adiposo; en la médula ósea, el 60% correspondió a células de Gaucher que fueron positivas con la tinción de PAS, el 30% restante fueron líneas celulares normales (Figura 13).

El líquido cefalorraquídeo de este paciente mostró escasos linfocitos maduros.

El ganglio linfático mesentérico resecado durante la laparotomía exploradora, con infiltración masiva por células de Gaucher y sólo hubo tejido linfoide residual en la región subcortical (Figuras 10 y 11).

Para el estudio posmortem sólo se cedieron algunos tejidos: el hígado fue de color café claro, firme, histológicamente en la región centrolobulillar se encontraron acúmulos de cé-

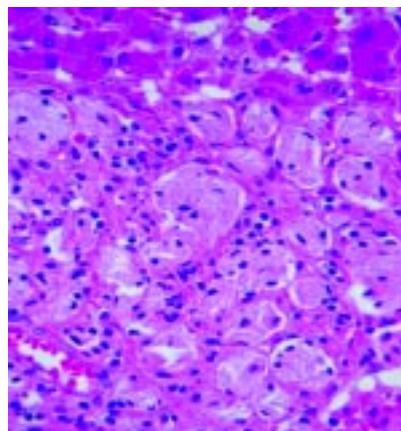
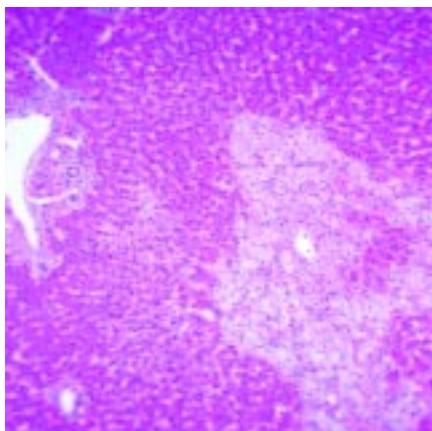


Figura 12. Imagen panorámica del hígado con acumulos centrolobulillares de células de Gaucher. Acercamiento de las mismas.

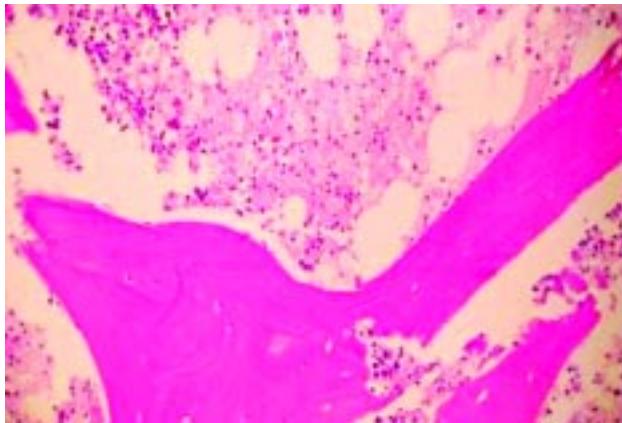


Figura 13. Biopsia de la médula ósea cinco meses antes de la muerte del enfermo. Se pueden apreciar las células de Gaucher con aspecto de "papel de china arrugado", las cuales son células del sistema retículo endotelial grandes, con un citoplasma fibrilar, en las que la tinción de PAS es intensamente positiva. Los núcleos son excéntricos e hipercromáticos.

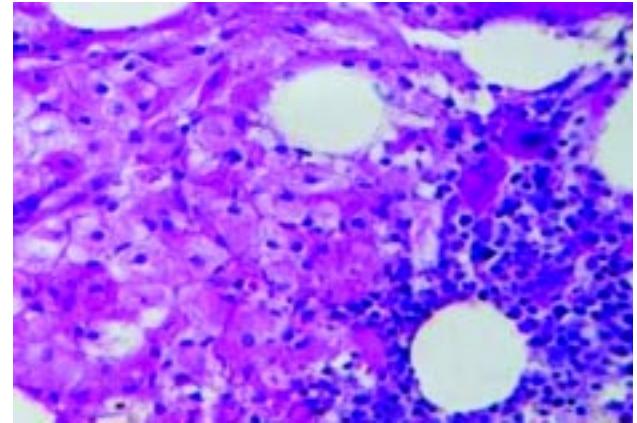


Figura 15. Médula ósea posmortem. Donde puede notarse la recuperación de su celularidad.



Figura 14. Bazo aumentado de peso, macroscópicamente normal, con acumulos de células de Gaucher en la pulpa blanca.

lulas de Gaucher, el resto del tejido sin alteraciones (Figura 12). El bazo se estudió íntegramente, su peso fue de 350 gramos, color rojo vinoso de

consistencia normal, histológicamente mostró acumulos de células de Gaucher en la pulpa blanca, el resto del tejido de aspecto normal (Figura 14). Se estudió un fragmento de tejido óseo costal, cuya médula ósea tuvo celularidad del 80% con una relación de la celularidad con el tejido adiposo de 70/10 y de este la infiltración de células de Gaucher fue de aproximadamente 30%. Se encontraron presentes las líneas celulares propias de la médula ósea sin alteraciones, con recuperación de la celularidad, en relación con la biopsia tomada cinco meses atrás (Figura 15). Los ganglios linfáticos abdominales midieron entre 2 y 3 cm de diámetro, con escasos linfocitos residuales subcorticales, el resto de la celularidad del tejido se encontró substituido por células de Gaucher. Sólo se obtuvieron algunos fragmentos de tejido pulmonar, que no demostraron evidencia de estas células. El aspecto macroscópico del sistema nervioso central fue normal histológicamente, con células de Gaucher principalmente en los espacios perivasculares de Virchow-Robin (Figura 16) y en las meninges (Figura 17). Las neuronas que no acumulan el

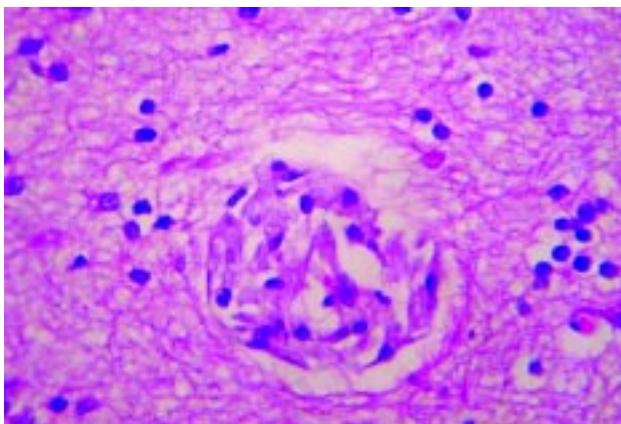


Figura 16. Cerebro con células de Gaucher perivasculares en el espacio de Virchow Rodin. Tinción de hematoxilina-eosina.

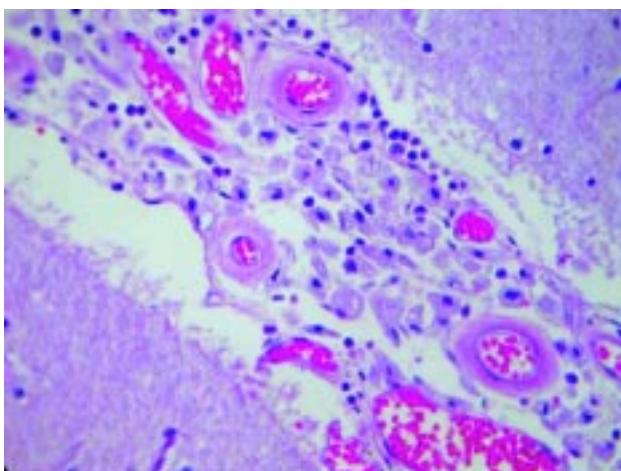


Figura 17. Células de Gaucher en la aracnoides del cerebelo. Tinción en hematoxilina-eosina.

metabolito en esta enfermedad sólo mostraron tumefacción y datos de hipoxia.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que no hay evidencias de la utilidad del uso de la enzima recombinante directamente sobre las alteraciones en el sistema nervioso central, sí las hay respecto al daño sistémico, lo que posibilita fundamentar el uso de la terapia, inclusive en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3, ya que al mejorar los demás aspectos del padecimiento, se consigue calidad de vida. Por otra parte, hacen falta más estudios para evaluar si existen algunos cambios sobre la función neurológica en estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. Este caso correspondió morfológicamente a un caso típico de enfermedad de Gaucher tipo 3, posiblemente de la subclasiificación 3^a.

2. Tratado por varios años con sintomáticos, en quien las primeras infusiones de la enzima consiguieron mejoría del estado hematológico y funcional, pero que no tuvo mejoría desde el punto de vista neurológico, apareciendo complicaciones que lo llevaron a la muerte.
3. Sin embargo, es aparente que al haberse dado tratamiento enzimático se produce recuperación de la celularidad de la médula ósea y discreta disminución del porcentaje de infiltración por células de Gaucher. Éste es el único parámetro morfológico evidente de un cambio histológico, el cual se correlaciona con el ascenso de la celularidad en las biometrías hemáticas. El tiempo transcurrido entre la toma de la biopsia del ganglio mesentérico y la autopsia fue de pocos días, por lo cual los hallazgos histopatológicos fueron muy similares. No se documentó evidencia de procesos infecciosos en los tejidos estudiados, ni de otras alteraciones evidentes.
4. El paciente presentó como se ha señalado en la literatura, fiebre de origen oscuro, crisis dolorosas abdominales, rash, exacerbación de crisis convulsivas, distonía, mioclonías, y, finalmente, la muerte.
5. La prueba molecular de ADN de nuestro paciente demostró que tenía la mutación L444P con el genotipo L444P/L444P. Forma reportada como más frecuente por la literatura, para este tipo de enfermedad de Gaucher.
6. Es muy importante la familiarización del neurólogo, del pediatra y de otros clínicos con los padecimientos relacionados con los errores innatos del metabolismo.
7. Del diagnóstico oportuno de estos pacientes, depende la posibilidad de brindar un mejor tratamiento, en forma temprana y limitar en lo posible el daño.
8. Dado que es un padecimiento autosómico-recesivo, con una probabilidad del 25% de repetición entre hermanos, es sumamente importante el consejo genético.
9. Se requieren guías clínicas consensuadas para racionalizar el uso de la enzima recombinante en nuestro medio, considerando costo/beneficio.
10. Se requieren más estudios en poblaciones diferentes a las señaladas, para conocer el comportamiento de los padecimientos lisosomales.
11. Es necesario el seguimiento a largo plazo de los enfermos que reciben terapia sustitutiva para conocer su calidad de vida y su funcionamiento neurológico.
12. Además de la terapia sustitutiva es muy importante el manejo multidisciplinario del paciente y la atención de su núcleo familiar.

13. Es importante conocer este grupo de padecimientos, ya que al ahondar en su fisiopatología, se ha logrado descubrir la alteración enzimática y en varios casos su sustitución, o bien, la inhibición del sustrato anormal, logrando con ello la limitación del daño. Aún quedan varias enfermedades genéticas del metabolismo por estudiar y presentar una esperanza a los que las padecen, al mejorar la calidad de las enzimas sustitutivas, de la inhibición del sustrato anormal, de la terapia con células madre y de la terapia génica.

REFERENCIAS

1. Gaucher P. *De l' epithelioma primitif de la rate, hypertrophie iodiopathique de la rate sans leucémie (Early epithelioma of the spleen, idiopathic hypertrophy of the spleen without leucemia)*. Doctoral thesis, Paris, France; 1882.
2. Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosidase. I. Purification and properties of a glucocerebrosidase-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem* 1965; 240: 39-43.
3. Brady RO, Barranger JA. Glucosylceramide lipodosis: Gaucher disease. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederickson DC, et al. (eds.). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th. Ed. New York: McGraw-Hill; 1983, p. 842-56.
4. Zhao H, Grabowski GA. Gaucher disease: perspectives on a prototype lysosomal disease. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 694-707.
5. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001: 3635-68.
6. Knudson AG Jr, Kaplan WD. Genetics of sphingolipidoses. In: Aronson SM, Volk BW, (eds.). *Cerebral sphingolipidoses*. New York: Academic Press; 1962, p. 395-411.
7. Tylki-Szymańska A, Keddache M, Grabowski GA. Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles. *The American College of Medical Genetics* 2006; 8: 8-15.
8. Park J, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski Ch, Lamarca M, Stubblefield B, et al. Myoclonic Epilepsy in Gaucher Disease: Genotype-Phenotype Insights from a Rare Patient Subgroup. *Pediatric Research* 2003; 53(3): 387-95.
9. Elstein D, Abrahamov A, Hadass-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *The Lancet* 2001; 358: 324-7.
10. Nilsson O, Svennerholm L. Accumulation of glucosylceramide and glucosylsphingosine (psychosine) in cerebrum and cerebellum in infantile and juvenile Gaucher disease. *J Neurochem* 1982; 39: 709-18.
11. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 262-70.
12. Schueler UH, Kolter T, Kaneski CR, Bluzsztajn JK, Herkenham M, Sandh K, et al. Toxicity of glucosylsphingosine (glucopsychosine) to cultured neuronal cells: a model system for assessing neuronal damage in Gaucher disease type 2 and 3. *Neurobiol Dis* 2003; 14: 595-601.
13. Conradi NG, Sourander P, Nilsson O, Svennerholm L, Erikson A. Neuropathology of the Norrbottian type of Gaucher disease, morphological and biochemical studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 65: 99-109.
14. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464-70.
15. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry I, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-19.
16. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001; 38: 539-47.
17. Campbell PE, Harris CM, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher disease. *Neurology* 2004; 63: 385-7.
18. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 17(4): 519-24.
19. Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, Puzod J, Giralte M, Giraldo P, Pocovía M. Efecto del tratamiento enzimático sustitutivo sobre el perfil lipídico en pacientes con enfermedad de Gaucher. *Med Clin* 2003; 120(17): 641-6.
20. Elstein D, Steinberg A, Abrahamov A, Zimran A. Ethical guidelines for enzyme therapy in neuronopathic Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 1997; 61(4): A354.
21. Erikson A. Gaucher disease. Norrbottian type (III). Neuropediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 326: 1-42.
22. Erikson A, Karlberg J, Skogman AL, Dreborg S. Gaucher disease (type III): intellectual profile. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 87-91.
23. Erikson A, Forsberg HK, Nilsson M. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 312-7.
24. Erikson A, Astrom M, Mansson JE. Enzyme infusion therapy of the Norrbottian (Type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1995; 26: 203-7.
25. Vellodi B, Membi B, De Villemeur TB, Collin HT, Ericsson A, Mengel E, Rolfs A, Tylki-Szymanska A. (Neuronopathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease). Management of neuronopathic Gaucher disease: A European Consensus. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 319-27.
26. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. [Clinical Trial. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] *New England Journal of Medicine* 1991; 324(21): 1464-70.
27. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87: 1913-16.
28. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny E, Mistry PK, Pastores G, et al. The Gaucher Registry. Demographics and disease. Characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 2835-43.
29. Andersson H, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores G, Prakesh-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genetics in Medicine* 2005; 7(2): 105-110.
30. Grinzaid K, Geller E, Hanna SL, Elsas L. Cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Genetics in Medicine* 2002; 4(6): 427-33.
31. Von Dahl S, Poll LW, Häussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *British Journal of Haematology* 2001; 113(4-II): 1084-86.

32. Pensiero S, Accardo A, Pittis MG, Ciana G, Bembi B, Perissutti P. Saccade testing in the diagnosis and treatment of type 3 Gaucher disease. *Neurology* 2005; 65(11): 1837.
33. Elstein D, Granovsky G, Rabinowitz R, Kanai R, Abramov A, Zimran A. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *American Journal of Obstetrics And Gynecology* 1997; 177(6): 1509-12.
34. Gaucher Disease: Current Issues in Diagnosis and Treatment. NIH Technology Assessment Conference. *JAMA* 1996; 275(7): 548-553.
35. Ringen O, Groth CG, Ericsson A, Granqvist S, Mansson JE. Ten years experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995; 59: 864-70.
36. Kravit W, Peters Ch, Shapiro E. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12(2): 167-76.



*Llena en tu vida los vacíos
para que no los invada el hastío,
sobre todo cuando los años
empiecen a ocasionar daños.*

Leonardo Zamudio