



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

REPORTE DE CASO: ENFERMEDAD DE GAUCHER
TIPO 1, VARIANTE NO CLÁSICA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ RUBÉN ORTIZ SALDAÑA

TUTOR DE TESIS: DRA. MARÍA DEL REFUGIO RIVERA VEGA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

MÉXICO DF

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E

INVESTIGACIÓN

**REPORTE DE CASO: ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1,
VARIANTE NO CLÁSICA**

TESIS

QUE PRESENTA EL

DR. JOSÉ RUBÉN ORTIZ SALDAÑA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS

JEFE DE SERVICIO DE GENÉTICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. MARÍA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

TUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Agradecimientos:

A mi esposa, por su apoyo incondicional en cada día de mi formación como persona y como especialista.

A la Dra. María del Refugio Rivera Vega, por su apoyo en este proyecto y en el curso de posgrado.

A los médicos adscritos del servicio de Genética, por el asesoramiento durante estos 3 años.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 7 |
| ANTECEDENTES | 7 |
| PREVALENCIA | 7 |
| MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN | 8 |
| TIPO 1 | 9 |
| TIPO 2 Y 3 | 12 |
| SUBTIPO PERINATAL | 13 |
| SUBTIPO CARDIOVASCULAR | 13 |
| PATOLOGÍA MOLECULAR | 13 |
| CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO | 15 |
| DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 16 |
| MANEJO | 17 |
| PREVENCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES PRIMARIAS | 19 |
| SOBREVIDA | 20 |
| OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL REPORTE | 23 |
| PRESENTACIÓN DEL CASO | 24 |
| DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES | 30 |
| BIBLIOGRAFÍAS | 33 |

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher comprende un espectro de hallazgos clínicos que abarcan desde una forma perinatal que es letal[1], hasta un estado asintomático de la enfermedad[2, 3]. Para su clasificación, se han identificado tres tipos según el contexto clínico en que se encuentre el paciente y dos subtipos, siendo de gran ayuda para ofrecer un pronóstico más acertado y un mejor manejo[4]. La enfermedad de Gaucher tipo 1 presenta radiológica o clínicamente evidencia de afección ósea, visceral, hematológica, pulmonar pero con ausencia de daño primario en sistema nervioso central. En los tipos 2 y 3 existe compromiso neurológico primario, y la diferencia entre estos radica en la edad de presentación de signos o síntomas, siendo antes de los dos años de edad la de tipo 2 y después de esta edad, de una presentación más lenta y progresiva, la de tipo 3. Los otros dos subtipos de la enfermedad son la presentación perinatal, que como antes se mencionó, es letal y se acompaña de lesiones ictiosiformes en piel o como hidrops fetal; y el subtipo cardiovascular, que presenta calcificaciones valvulares, esplenomegalia leve, y afecciones oculares.

Esta patología se hereda de manera autosómica recesiva por mutaciones en el gen *GBA* que se encuentra en el cromosoma 1q21 y que codifica para una enzima llamada glucosilceramidasa[5].

El diagnóstico radica en demostrar la deficiencia en la actividad enzimática de la glucosilceramidasa en cualquier célula nucleada como en leucocitos. La identificación de ambos *alelos* patológicos del gen *GBA* provee información adicional pero no debe ser usada en lugar del estudio bioquímico para hacer el diagnóstico[6].

El tratamiento abarca desde el manejo de las manifestaciones primarias y secundarias y terapia de reemplazo enzimático y/o terapia de reducción de sustrato[7].

El objetivo de esta tesis es presentar un paciente de 2 años de edad, con diagnóstico clínico y radiológico de enfermedad de Gaucher tipo 1, en el cual los

análisis bioquímicos y moleculares son controversiales, y que probablemente se trate de la forma rara no clásica de la enfermedad de Gaucher tipo 1.

INTRODUCCION

Antecedentes

La enfermedad de Gaucher es la más común del grupo de los desórdenes por almacenamiento lisosomal. Fue descrita por primera vez en el año de 1882 por Gaucher, quien identificó las células patognomónicas, ahora conocidas como células de Gaucher, en una mujer de 32 años, con esplenomegalia severa. Este fenotipo se reconoció entonces como el tipo 1. En 1927 el tipo 2 de la enfermedad fue descrito como neuronopático agudo en la infancia temprana. En 1959, fue descrito el tipo 3, neuronopático subagudo.

El reconocimiento de la enfermedad de Gaucher como enfermedad de depósito reticuloendotelial fue en 1907, y para 1924 el material acumulado se identificó como lípido y se clasificó como cerebrósido. El defecto molecular en la glucocerebrosidasa fue descrito por primera vez en 1965. La enzima defectuosa es una B-glucosidasa ácida lisosomal, que interviene catalizando la liberación de glucosa adicionada a la glucosilceramida. Existe también un activador de la enzima y que tiene un peso molecular bajo, la saposina C. el gen de la B-glucosidasa se localiza en el cromosoma 1q21. Se ha clonado el cDNA y se han identificado la variedad de mutaciones que producen la enfermedad[8].

Prevalencia.

La enfermedad de Gaucher es una entidad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo. Se estima la prevalencia de 1:57,000 de acuerdo con el reporte realizado en un estudio austaliano[9], otros estdios reptan una prevalencia de 1.16:100,000.

En algunas poblacones específicas se observa efecto fundador para algún tipo de *alelo*:

En población judía asquenazí, española y portuguesa se encuentra el *alelo* N370S.

En población sueca se encuentra el *alelo* L444P.

En poblaciones árabes, griegas y de Albania el *alelo* es D409H.

Manifestaciones clínicas y clasificación

Esta enfermedad abarca un espectro de hallazgos clínicos que van desde una forma de presentación perinatal-letal hasta una forma asintomática. Sin embargo, con el propósito de determinar más acertadamente el pronóstico y manejo, la clasificación de la enfermedad de Gaucher de acuerdo al subtipo clínico es de gran ayuda para describir el amplio rango de hallazgos y la variabilidad en la expresión de los síntomas. Tres tipos clínicos se describen en la enfermedad de acuerdo a la ausencia (tipo 1) o presencia (tipo 2 y 3) de compromiso neurológico primario, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

| TIPOS | AFECCION PRIMARIA A SNC | COMPROMISO OSEO | HEPATO ESPLENOMELAGIA | Y OTROS HALLAZGOS |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------------|--|
| TIPO 1 | Ausente | Presente | Presente | Citopenia Compromiso pulmonar |
| TIPO 2 | Signos de afección bulbar y piramidal | Ausente | Presente | Citopenia Compromiso pulmonar Compromiso dermatológico |
| TIPO 3 | Apraxia oculomotora Convulsiones | Presente | Presente | Citopenia Compromiso pulmonar |
| Subtipo Perinatal-letal | Signos de afección piramidal | Ausente | Ausente | Bebé colodión Hidrops fetalís no-inmune |

| | | | | |
|----------------|-------------|----------|---------------------|------------------|
| Subtipo | Apraxia | presente | Leve esplenomegalia | Calcificaciones |
| Cardiovascular | oculomotora | | | valvulares |
| | | | | Opacidad corneal |

Tipo 1

Afección ósea

Existe afección esquelética con evidencia clínica o radiológica hasta en un 70-100% con este tipo de enfermedad. Los datos de compromiso óseo comprenden desde una osteopenia asintomática hasta lesiones líticas o escleróticas y osteonecrosis. El compromiso del sistema esquelético[10] conlleva al dolor óseo agudo o crónico, fracturas patológicas y colapso articular subcondral complicado con artritis degenerativa, siendo el factor más debilitante en el tipo 1 de la enfermedad.

El dolor óseo agudo se manifiesta como “crisis ósea” que son episodios de dolor severo generalmente confinado a una extremidad o articulación y que frecuentemente se acompaña de fiebre y leucocitosis con hemocultivos estériles. La región afectada se encuentra edematizada y caliente al tacto y en la radiografía se puede encontrar datos de pseudoartrosis con elevación del periostio[11].

La radiografía convencional de fémur frecuentemente muestra datos de infiltración de médula ósea, encontrado configuración en “matraz de Erlenmeyer”[12]. La imagen por resonancia magnética revela el grado de compromiso medular y la presencia de fibrosis o infartos[13]. En general, la infiltración medular se aprecia más en las extremidades inferiores en las regiones proximales de los huesos afectados. Usualmente las epífisis no se afectan, sólo en los casos muy avanzados. La densitometría ósea permite hacer un asesoramiento cuantitativo del grado de osteopenia[14].

La afección esquelética no se correlaciona con la severidad de los problemas viscerales o hematológicos.

Manifestaciones neurológicas secundarias en el tipo 1

Aunque los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 no carecen de afección neurológica primaria, pueden presentar complicaciones tales como compresiones medulares o de raíces nerviosas[15].

Visceromegalias.

El bazo se encuentra sumamente aumentado de tamaño con un volumen aproximado de 1500-3000 cc, con hiperesplenismo asociado con pancitopenia. Si ocurren infartos esplénicos, se puede manifestar como un cuadro de dolor abdominal agudo[16].

Es también común el aumento en el volumen del hígado, siendo raros la cirrosis y la falla hepática.

Citopenias.

La citopenia es casi universal en los pacientes no tratados. Pueden presentarse anemia, leucopenia y trombocitopenia de manera conjunta o de forma independiente. El grado de citopenia se relaciona con el grado de esplenismo.

Una baja cantidad de plaquetas puede resultar del hiperesplenismo, de acumulación esplénica de plaquetas, infiltración de la médula ósea o infartos. Se debe excluir trombocitopenia autoinmune en pacientes con tratamiento y que presentan aún trombocitopenia. Clínicamente se puede presentar sangrado fácil o aparición de hematomas particularmente con traumatismos leves, cirugías o incluso durante el embarazo.

La anemia puede ser debida al hiperesplenismo, hemodilución, deficiencia de hierro o de vitamina B12, y en casos avanzados puede deberse a eritropoyesis disminuida secundaria a falla medular por infiltración por células de Gaucher o por infartos medulares.

La leucopenia rara vez es tan severa que requiera algún tipo de intervención[17].

Anormalidades en la coagulación.

Puede haber deficiencia en la coagulación, como coagulación intravascular diseminada de bajo grado y deficiencia específica de alguno de los factores de coagulación, como el factor XI, que se ha reportado en la población judía asquenazí. Reportes de investigaciones en poblaciones egipcias revelan una gran variedad en las anomalías en diversos factores de coagulación, como II, VII, X y XII. Las anomalías en la agregación plaquetaria pueden contribuir a sangrados, aún en presencia de cuenta normal de plaquetas[18].

Compromiso pulmonar.

Se puede presentar enfermedad pulmonar intersticial, consolidación alveolar-lobar e hipertensión pulmonar[19]. Ésta se ha documentado en concomitancia con enfermedad hepática, presumiblemente como resultado de la incapacidad para desintoxicar factores que derivan del intestino, que de alguna manera, afectan el endotelio pulmonar. Se sabe que la hipertensión pulmonar también se puede presentar sin presencia de enfermedad hepática.

Como consecuencia de un síndrome hepato-pulmonar, se pueden presentar síntomas y signos como disnea, cianosis e hipocratismo digital, frecuentemente asociados a una afección hepática concomitante, como un cuadro de hepatitis viral.

Malignidad.

Existe un riesgo elevado para mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, linfoma no Hodgking, melanoma maligno y cáncer pancreático[20, 21].

Tipos 2 y 3

Enfermedad neurológica.

Los pacientes han sido clasificados en los tipos 2 y 3 en base a la edad de presentación en la aparición de compromiso neurológico, así como en la rapidez de progresión de la enfermedad. Se clasifica como tipo 2 cuando los síntomas neurológicos se presentan antes de los 2 años de edad, el curso es rápidamente progresivo con limitación del desarrollo psicomotor y fallecen entre los 2 y 4 años.

Los pacientes con el tipo 3 pueden presentar también la afección neurológica antes de los 2 años, pero con un curso lento progresivo y hasta con una expectativa de vida entre la tercera y cuarta décadas de la vida en algunos casos. Sin embargo estas distinciones no son absolutas y se piensa que la enfermedad de Gaucher neurológica abarca un espectro amplio.

Los signos de afección bulbar incluyen la dificultad para la deglución[22]; y los piramidales incluyen opistótonos, retroflexión de cabeza, espasticidad y trismus.

Son comunes la apraxia oculomotora y nistagmus. El compromiso oculomotor puede ser un signo aislado de afección neurológica en pacientes con un curso crónico progresivo y compromiso sistémico severo, como en el caso de hepatomegalia severa.

Han sido observadas en algunos individuos convulsiones tónico clónicas generalizadas y epilepsia mioclónica progresiva[23]. También se ha visto demencia y ataxia en las últimas etapas de la afección neurológica crónica.

El estudio de la respuesta Evocada del tallo cerebral (BAER) puede llegar a mostrar ondas anormales III y IV. En la resonancia magnética del cerebro se puede encontrar atrofia cerebral leve. Estudios electroencefalográficos, BAER, o de resonancia magnética normales, no excluyen compromiso neurológico.

Subtipo perinatal-letal.

Este subtipo de enfermedad de Gaucher se asocia a hepatoesplenomegalia, pancitopenia, y cambios microscópicos de la piel, como anomalías en el estrato corneal secundarias a la conversión defectuosa de glucosilceramida a ceramida y pueden presentar clínicamente anomalías en la piel tipo ictiosiforme o colodión, o como un hidrops fetal no inmune. En estos pacientes, se presenta artrogriposis y algunas características faciales hasta en un 35%- 43%.

Otra variante rara y severa se asocia con hidrocefalia, opacidades corneales, dedos de los pies deformados, reflujo gastroesofágico, y engrosamiento fibroso de las cápsulas hepática y esplénica[1].

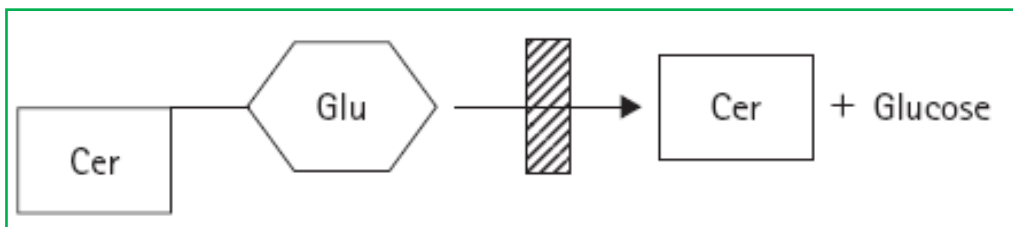
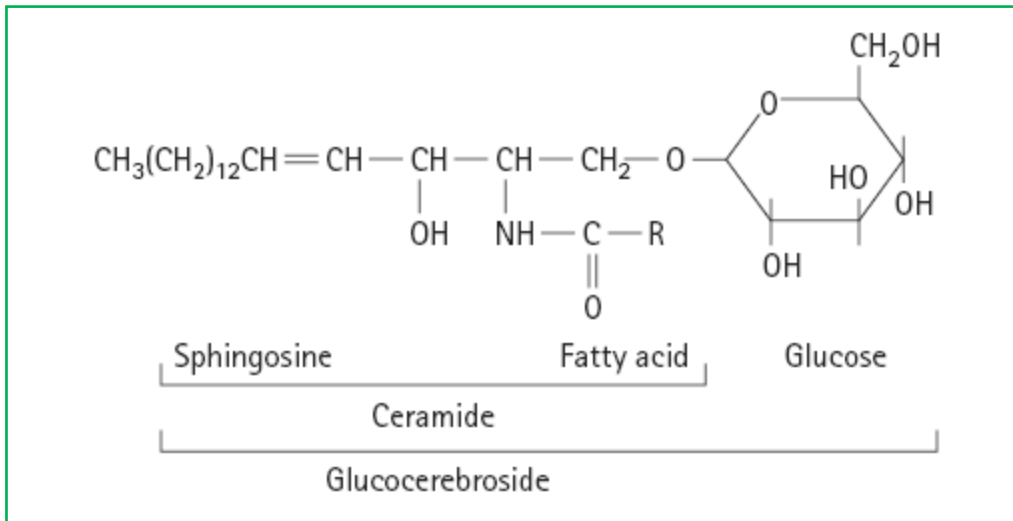
Subtipo cardiovascular.

Los pacientes homocigotos para el *alelo* D409H, presentan un fenotipo atípico predominantemente con afección cardiovascular, con calcificación de las válvulas mitral y aórtica. Adicionalmente presentan esplenomegalia leve, opacidades corneales y oftalmoplejía supranuclear[24].

Patología molecular

La enfermedad de Gaucher es debida a la actividad enzimática deficiente de la enzima glucosilceramidasa y una acumulación subsecuente de glucosilceramida (GL1).

El gen *GBA* consta de 7kb con 11 exones; el cDNA es de 2.5 kb . A 16 kb corriente abajo se encuentra su pseudogen el cual tiene un 96% de homología. El gen *GBA* codifica para la enzima glucosilceramidasa, una glicoproteína asociada a la membrana. La proteína consta de 497 aminoácidos con cuatro cadenas de oligosacáridos acopladas a residuos específicos de asparagina. Esta enzima es responsable de hidrolizar la glucosilceramida en glucosa y ceramida[25].



La actividad enzimática de la glucosilceramidasa es estimulada por la interacción del lípido fosfatidilserina y la proteína saposina C[26].

Se han reportado casos de enfermedad de Gaucher debidos a deficiencia de Saposina C[26], el cual es un cofactor de la glucosilceramidasa para la hidrólisis de la glucosilceramida. Proviene de la escisión proteolítica de la prosaposina, la cual es codificada por un gen en el cromosoma 10q21-q22. Estos pacientes pueden presentar un cuadro clínico compatible con las formas neurológica y no neurológica, además presentan visceromegalia, afección ósea y acumulación de glucosilceramida.

Mutaciones en el gen *GBA* pueden resultar en un RNA mensajero inestable, y/o en una proteína truncada, o una enzima con actividad reducida o con una conformación alterada.

Las mutaciones que afectan a este gen son variadas, incluyendo mutaciones sin sentido, mutaciones que afectan el splicing, deleciones o inserciones de uno o más nucleótidos y alteraciones debidas al a recombinación con su pseudogen.

En la población judía asquenazí, 90% de los *alelos* patológicos corresponden a las variantes N370S, 84GG, IVS2+1G>A y L444P. En poblaciones no judías estos *alelos* corresponden hasta un 50%-60% en los casos del tipo 1.

También se ha encontrado que en poblaciones asiáticas, chinos y japoneses, no se han identificado los *alelos* N370S ni el 84GG; y se ha reportado el *alelo* L444P en porcentajes altos, 41 y 54% respectivamente.

Correlación genotipo-fenotipo

La cantidad de actividad enzimática residual medida in vitro en células nucleadas extraídas, no tiene correlación con el tipo o severidad de la enfermedad.

La correlación genotipo-fenotipo en la enfermedad de Gaucher es variable[27]. Hay una sobreposición de las manifestaciones clínicas que se encuentran entre los individuos con los diversos genotipos, impidiendo un asesoramiento específico sobre el pronóstico en casos individuales. Hasta hoy, no existe un factor que determine la severidad o progresión de la enfermedad. Aún entre gemelos monocigotos se ha reportado discordancia en el fenotipo, aunque pueden ser aplicadas las siguientes observaciones:

Tipo 1.

Los pacientes con al menos un *alelo* N370S no desarrollan afección neurológica primaria.

En general, los pacientes que son homocigotos para la mutación N370S tienden a presentar un cuadro más leve que los que son heterocigotos compuestos.

Afección neurológica primaria

Los pacientes homocigotos para la mutación L444P[28] tiende a presentar un cuadro severo, con complicaciones neurológicas (como son los tipos 2 y 3), aunque varias personas con este genotipo no han tenido problemas neurológicos evidentes. Esta mutación produce una enzima inestable con mínima o nula actividad residual

Se han identificado 14 genotipos en pacientes con EG y epilepsia mioclónica (como son los *alelos* V394L, G377S N188S).

Los pacientes de poblaciones de Grecia y de Albania que son heterocigotos con los *alelos* H255Q y D409H se asocian con el tipo 2.

Diagnóstico diferencial.

Enfermedades de depósito lisosomal.

Algunos rasgos clínicos podrían en ocasiones confundirse con otras enfermedades con depósito lisosomal, pero con la facilidad de realizar las pruebas bioquímicas y conociendo el curso natural de la enfermedad, se pueden encontrar diferencias entre EG y estos otros padecimientos.

Respecto a la hepatoesplenomegalia.

Ésta se observa también en los tipos A, B y C de la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Wolman, las mucopolisacaridosis tipo I y II. Sin embargo, no se observan ciertas características como la facies tosca, disostosis múltiple en radiografías, linfocitos vacuolados en frotis de sangre periférica, presencia de punto color rojo cereza en el fono de ojo ni cambios en la materia blanca (leucodistrofia) en la imagen de resonancia magnética cerebral.

Células de Gaucher.

Puede haber confusión en cuanto al hallazgo de las células de Gaucher con respecto a otras enfermedades de depósito como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, las llamadas “células de Pseudo Gaucher”, las cuales son similares al ser examinadas al microscopio óptico.

Enfermedad de Legg-Calve-Perthes.

Una condición con la que se puede presentar la enfermedad de Gaucher puede ser con osteonecrosis, por lo que se debe tomar en consideración como diagnóstico diferencial en niños con sospecha de enfermedad de Legg-Calve-Perthes.

Ictiosis congénita.

Los cambios de piel tipo colodión se observan en la ictiosis congénita autosómico recesiva.

Hydrops fetalis.

Puede ser vista en otras enfermedades por depósito lisosomal, como en la gangliosidosis, sialidosis tipo 1, enfermedad de Wolman, Mucopolisacaridosis tipo VII y IV, galactosialidosis, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Farber, Mucopolisacaridosis tipo II.

Manejo

Tratamiento de las manifestaciones.

Se debe dar un manejo multidisciplinario y de preferencia en centros hospitalarios capacitados.

Aunque la terapia de remplazo enzimático ha cambiado la historia natural de la enfermedad eliminando la necesidad de esplenectomía en individuos con hiperesplenismo, los pacientes que no reciben esta terapia y algunos otros pacientes pueden requerir tratamiento sintomático que incluye lo siguiente:

Miglustat.

El primer agente oral para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher de leve a moderada intensidad y en quienes la terapia de remplazo enzimático no es opción (ya sea por hipersensibilidad a la sustancia o por mal acceso venoso). Este medicamento ya ha sido aprobado en Canadá y en países de la Unión Europea, Israel y Estados Unidos. En al menos tres estudios donde se incluyeron más de 30 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, el tratamiento con Miglustat resultó en una significativa mejoría con disminución de la hepato y esplenomegalia posterior a 18 meses de tratamiento, y una mejoría clínica a los 24 meses[29]. El compromiso óseo y el hematológico se mantuvieron estables o si a caso mostraron ligera mejoría. Hay reportes de incremento en la densidad ósea en

la espina lumbar y a nivel femoral a los 6 meses de iniciado el tratamiento. La pérdida de peso ha sido la más común afección clínica secundaria, así como alteraciones intestinales tal como meteorismo y diarrea.

Esplenectomía parcial o total.

Para pacientes con esplenomegalia masiva que presenta áreas significantes de infartos y trombocitopenia con alto riesgo de sangrado.

Transfusiones sanguíneas y de hemoderivados.

En casos de anemia severa y de sangrados. Cuando hay anemia y problemas de sangrado aún posterior a la terapia de reemplazo enzimático y debiendo descartar una enfermedad intercurrente.

Analgésicos para el dolor óseo.

A pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático y presentan dolor óseo persistente, se les debe excluir la posibilidad de un problema mecánico , como fracturas patológicas, colapso articular secundario a osteonecrosis o artritis degenerativa.

Cirugía de replazo articular.

En caso de restauración de la función o para aliviar el dolor crónico articular.

Suplementos alimenticios.

Los bifosfonados y los suplementos con calcio/vitamina D pueden ser benéficos para mejorar el compromiso óseo de la enfermedad.

Prevención de las manifestaciones primarias.

Transplante de médula ósea.

En pacientes con enfermedad de Gaucher de intensidad severa, principalmente en los que presentan afección neurológica crónica (como el tipo 3), pueden ser beneficiados con este tipo de cirugía, ya que puede corregir el defecto metabólico y reducir el crecimiento del hígado. En algunos individuos ha ocurrido estabilización del compromiso neurológico y óseo, sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociados al transplante de médula ósea se limita a los tipos 1 y 3.

Los pacientes con afección neurológica crónica y enfermedad progresiva aún con la terapia de reemplazo enzimática, pueden ser candidatos a transplante de médula ósea.

Terapia de reemplazo enzimático.

Se basa en la provisión de enzimas exógenas que intervienen en la vía catabólica y actúan en el aclaramiento del sustrato acumulado.

Las dos preparaciones recombinantes de la enzima glucosilceramidasa se encuentran disponibles comercialmente con los nombres de Cerezyme (imiglucerasa, producidos en células de ovarios de hamsters chinos) y VPRIV (velaglucerasa alfa, producido en líneas celulares humanas)[30, 31].

Las infusiones intravenosas realizadas de manera regular, han demostrado ser seguras y efectivas revirtiendo las afecciones a nivel hematológico y visceral. Sin embargo hay persistencia de trombocitopenia en pacientes con esplenomegalia residual y/o presencia de nódulos en el bazo.

La terapia de reemplazo enzimático es bien tolerada. Aproximadamente 10%-15% de los pacientes desarrollan anticuerpos posterior a las infusiones con imiglucerasa y el 1% posterior a infusiones de velaglucerasa. Efectos adversos como prurito y rash, son bien controlados con el uso de antihistamínicos.

Los reportes indican que en pacientes con el tipo 1, existe mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, posterior a los 24 a 48 meses de terapia de reemplazo enzimático.

Después de un prolongado tratamiento con terapia de reemplazo enzimático se reduce la frecuencia de pérdida ósea, mejora el dolor óseo y se reducen las “crisis” de dolor óseo.

Sólo algunos reportes sugieren algún beneficio en cuanto a la afección neurológica.

Los pacientes con el tipo 2 de la enfermedad de Gaucher y con signos piramidales, no parecen responder a la terapia de reemplazo enzimático, quizás debido a la lesión celular neuronal irreversible más que al depósito lisosomal.

Los pacientes con el tipo 3 tienen un pronóstico desfavorable ya establecido aún con la terapia de reemplazo enzimático.

La dosis y frecuencia óptimas de la administración de la terapia de reemplazo enzimático se inicia de 15 a 60 unidades de la enzima por kilogramo de peso vía intravenosa cada 2 semanas.

Cabe recordar el alto costo que tiene la adquisición de esta terapia enzimática.

Sobrevida.

Ya existen recomendaciones para monitorizar la severidad y la progresión de la enfermedad, como se muestra en la siguiente sugerencia hecha por la Secretaría de Salud para el seguimiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1.

Otros exámenes sanguíneos. Concentraciones séricas de tartrato resistente a la fosfatasa ácida, enzimas hepáticas, hierro, ferritina y vitamina B12.

También se encuentran niveles bajos de la actividad de citotriosidasa (una hidrolasa derivada de macrófagos) y concentraciones plasmáticas de PARC/CCL18 en pacientes que reciben la terapia de reemplazo enzimático.

| | Evaluación basal | Pacientes sin TRE | | Pacientes con TRE | | | |
|---|------------------|-------------------|------------------|---|---------------|----------------------|--|
| | | Cada 12 meses | Cada 12-24 meses | Sin alcanzar los objetivos terapéuticos | | Objetivos alcanzados | Cambios dosis o con problemas clínicos |
| | | | | Cada 3 meses | Cada 12 meses | | |
| Examen físico | X | X(cada 6 meses) | | X | | X | X |
| Hemoglobina y plaquetas | X | X(cada 6 meses) | | X | | X | X |
| AST, ALT | X | X(cada 6 meses) | | X | | X | X |
| Quitotriosidasa | X | X | | X | | X | X |
| EKG y ecocardiograma Doppler | X | X | | | X | X | |
| Radiografía simple de columna y huesos largos | X | | X | | X | X | X |
| Densitometría ósea | X | | X | | X | X(24 meses) | X |
| TAC volumen visceral de hígado y bazo | X | | X | | X | X | X |
| Resonancia Magnética de columna y fémur | X | | X(24 meses) | | X | X | X |
| Examen neurológico | X | X | | | X | X | X |

Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de enfermedad de Gaucher tipo 1, IMSS-461-11

Seguimiento de las visceromegalias. Se deben realizar por estudios de imagen ya sea resonancia magnética o tomografía axial, si no fuera posible realizar estos estudios se optaría por la realización de ultrasonido, de hecho el ultrasonido y la resonancia magnética son los estudios de elección para pacientes pediátricos.

Estudios para descartar hipertensión pulmonar. Los cuales se realizan mediante electrocardiograma y ecocardiograma.

Radiografías del fémur, columna vertebral o de cualquier sitio con sintomático. Que nos sirven para ver el estado del compartimento mineralizado y del medular. En niños, particularmente aquellos con signos de retraso puberal o en el crecimiento, se deben realizar radiografías para establecer la edad ósea.

Se debe realizar tomografía con especial énfasis en cortes coronales de T1 (para dar seguimiento a infiltración de médula ósea) y de T2 (para detectar infartos óseos activos, osteonecrosis y osteomielitis).

Detección de portadores.

No es fiable la determinación de la actividad enzimática de la glucosilceramidasa, puesto que existe un solapamiento significativo en la actividad enzimática residual entre los heterocigotos y la población general.

Se puede realizar estudios de biología molecular para identificar el *alelo* mutante en portadores previamente identificando la mutación en el paciente afectado, claro está.

Existen ya un panel para identificar específicamente los cuatro *alelos* patológicos mayormente encontrados en poblaciones judías (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1).

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION DEL REPORTE

El objetivo de este estudio es reportar el caso de un paciente con diagnóstico clínico y radiológico de enfermedad de Gaucher tipo 1 para poder iniciar la terapia de reemplazo enzimático.

Existe controversia en cuanto a los criterios clínicos que debe presentar el paciente con enfermedad de Gaucher tipo 1 para recibir terapia de reemplazo enzimático así como inconsistencia en cuanto a la dosis de la enzima. Además, no hay estandarización en cuanto al seguimiento clínico, de laboratorio y gabinete que requieren tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher que reciben terapia de reemplazo enzimático como los que no la han ameritado.

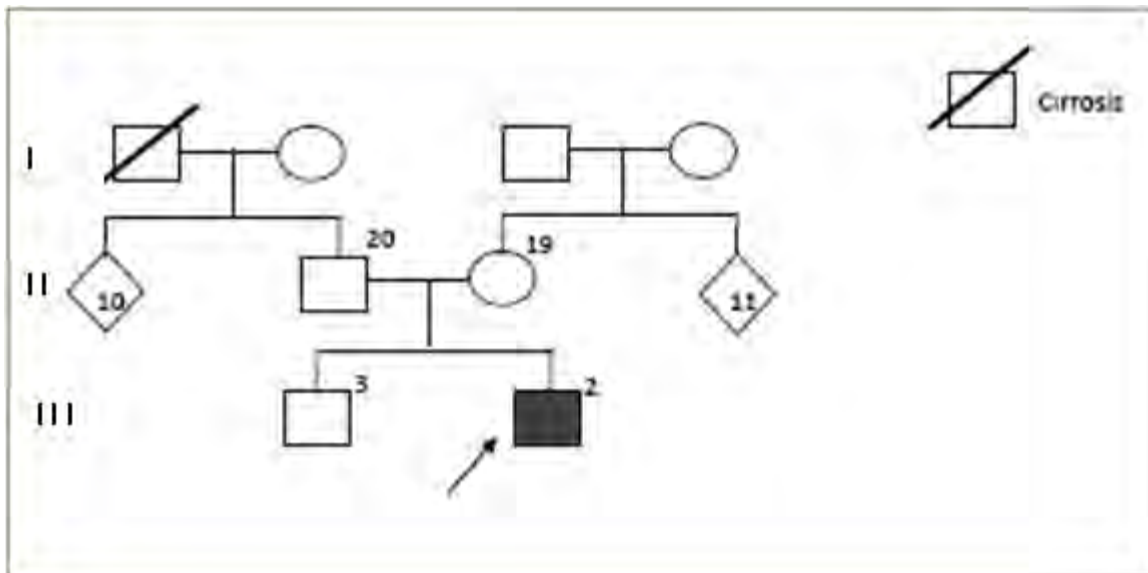
Debido a lo anterior y con el apoyo multidisciplinario incluyendo médicos genetistas, se realiza este reporte de caso, en el cual ante un paciente con las características clínicas y radiológicas con enfermedad de Gaucher tipo 1, con análisis de la actividad enzimática, como se menciona fue controvertido, y el estudio molecular de las mutaciones más frecuentes reportadas en la literatura del gen *GBA* fue negativo, con la intención de facilitar en un futuro, un mejor abordaje de los pacientes con sospecha diagnóstica de esta enfermedad, así como el seguimiento de dichos pacientes incluyendo el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente masculino, MBY, de 2 años de edad. Ingresado al hospital en el mes de Mayo del 2011 con los diagnósticos de:

1. Lactante mayor hipotrófico.
2. Desnutrición moderada.
3. Hepatomegalia en estudio.

Antecedentes heredofamiliares y árbol genealógico.



No existen antecedentes heredofamiliares del padecimiento.

Antecedentes perinatales.

Es producto de un segundo embarazo hijo de padres no consanguíneos pero provenientes de una población pequeña en el Estado de México. La madre refiere un embarazo sin complicaciones, percibiendo movimientos fetales a los 4 meses, resolviéndose por parto eutócico, llorando y respirando al nacer, con un peso de 2,075 grs.

Desarrollo psicomotor.

No hay datos de retraso en el desarrollo psicomotor, presentando sostén cefálico a los 4 meses, inicio de monosílabos a los 8 meses y marcha a los 16 meses.

Antecedentes personales patológicos.

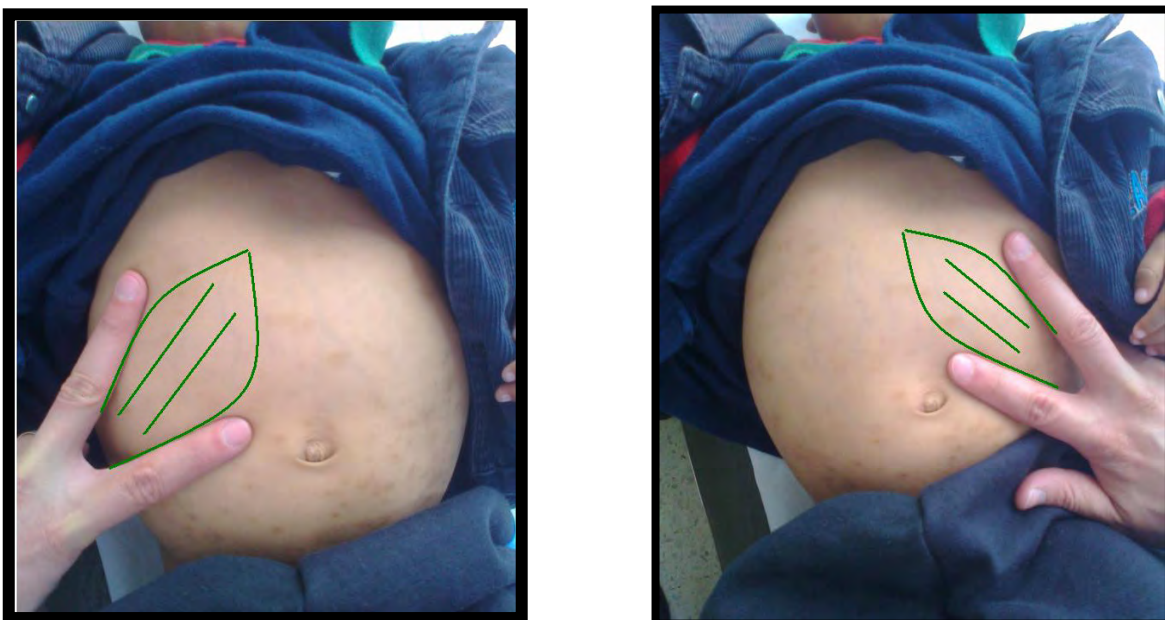
Se detectó al momento del nacimiento crecimiento visceral a expensas del hígado y del bazo, sin dolor, hasta dos meses previos a su hospitalización. En dos ocasiones presentó epistaxis sin causa aparente.

Padecimiento actual.

Inicia su padecimiento a los 2 años de edad, dos meses previos a su ingreso al hospital, al presentar epistaxis, vómito de contenido gástrico en varias ocasiones, sin fiebre, y dolor abdominal a la palpación. Por este motivo por el cual es ingresado en el servicio de urgencias de pediatría de este hospital.

Exploración física.

Peso y talla por debajo del percentil 25 para la edad. Cráneo con diámetro biparietal estrecho, con cara redonda y pestañas muy largas, sin dismorfias craneofaciales. Abdomen con aumento del volumen a expensas de hepatomegalia y esplenomegalia. Extremidades simétricas y sin alteraciones. Imagen.



Se muestra severa hepatomegalis (derecha) y esplenomegalia (izquierda)

Durante su estancia hospitalaria se le realizaron los siguientes estudios de laboratorio y gabinete:

| | | Fecha | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 17-05-11 | 03-06-11 | 07-06-11 | 13-06-11 |
| Biometría hemática | <i>Leucocitos</i> | 9.3 x10e3/uL | 8.2 x10e3/uL | 10x 10e3/uL | 7.9 x10e3/uL |
| | <i>Eritrocitos</i> | 4.1 x10 6/uL | 3.8 x10 6/uL | 3.7 x10 6/uL | 4.21 x10 6/uL |
| | <i>Hemoglobina</i> | 11.7 d/dL | 11.2 d/dL | 10.6 d/dL | 11.9 d/dL |
| | <i>Plaquetas</i> | 344 x 10e3/uL | 367 x 10e3/uL | 360 x 10e3/uL | 380 x 10e3/uL |

| | | Fecha | | | |
|-------------------|--------------------------|-----------|----------|----------|----------|
| | | 17-05-11 | 03-06-11 | 07-06-11 | 13-06-11 |
| Otros estudios | <i>TGP</i> | 1021 U/L | -- | 742 U/L | 696 U/L |
| | <i>TGO</i> | 3090 U/L | -- | 1916 U/L | 1793 U/L |
| | <i>FOSFATASA AL.</i> | 3090 U/L | 285 U/L | 220 U/L | 253 U/L |
| | <i>GGT</i> | -- | 473 U/L | 267 U/L | 283 U/L |
| | <i>DHL</i> | -- | 956 U/L | 974 U/L | 525 U/L |
| | <i>AFP</i> | 739 ng/ml | -- | -- | -- |

Gabinete:

RX simple de abdomen (12-Mayo-2011): Abdomen en forma de batracio, hepatomegalia.

TAC simple de abdomen (23-Mayo-2011): Hepatomegalia global severa, esplenomegalia moderada, discreta ectasia pielocalicial izquierda, no se identifican adenomegalias.

Biopsia hepática por aspiración (10-Juni-2011): Células hepáticas con forma poligonal, con aumento de volumen y aspecto edematoso, el citoplasma es claro y el núcleo con localización central.

RX de fémur: Se aprecia deformación en forma de Matraz de Erhlenmeyer, como se muestra en la siguiente imagen.



Se puede apreciar la imagen en matraz de Erlenmeyer en la radiografía de fémur derecho

Valoración por el servicio de Genética

Con los siguientes hallazgos clínicos y radiológicos mencionados se sospecha de enfermedad de Gaucher tipo 1 y se sigue el algoritmo utilizado por la Secretaría de Salud para el diagnóstico de esta enfermedad:

Paciente perteneciente a una comunidad probablemente endogámica.

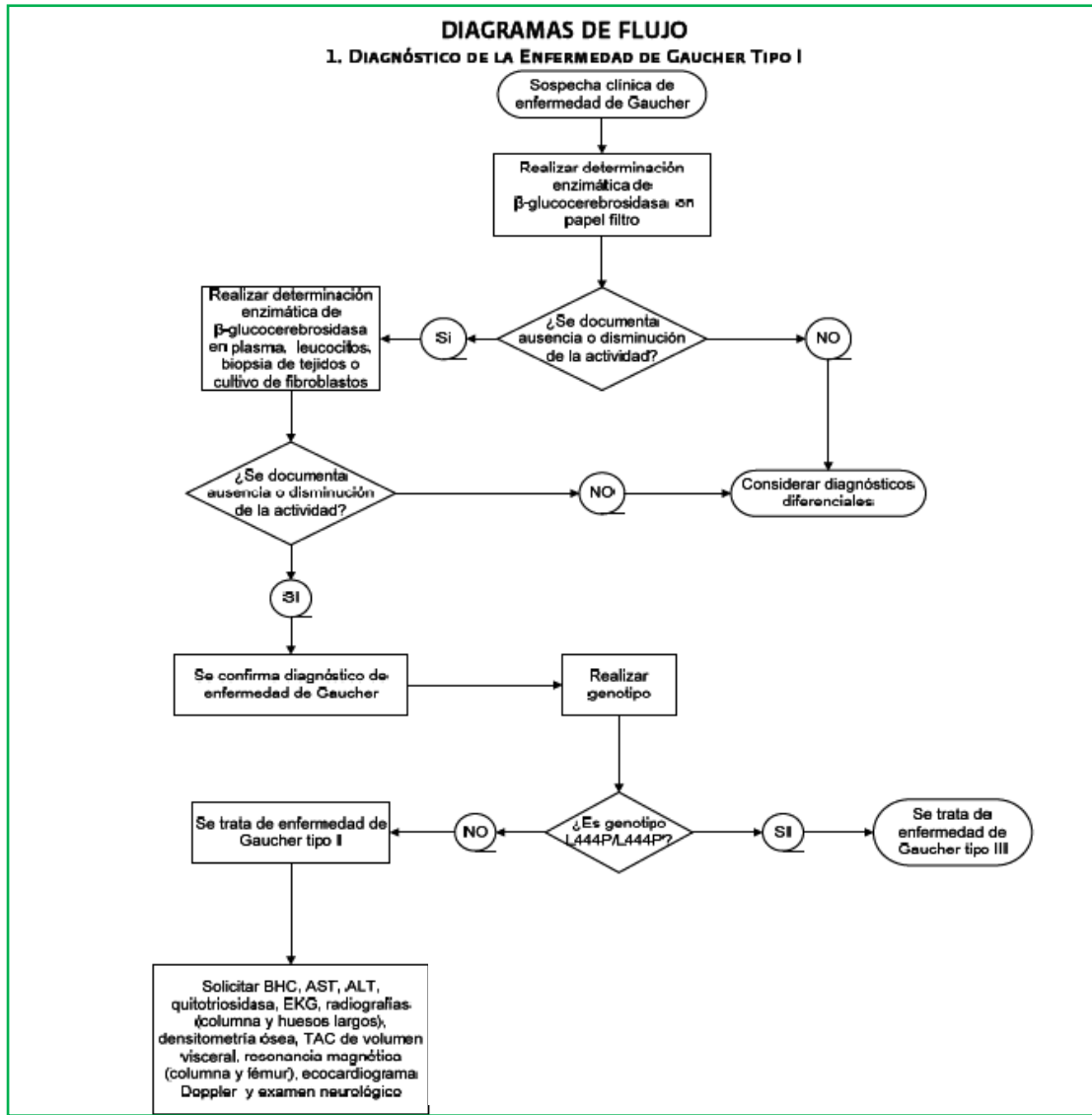
Antecedente de Epistaxis en 2 ocasiones sin una causa aparente.

Hepatomegalia.

Esplenomegalia.

Dolor abdominal.

Retraso en el crecimiento pondo estatural.



Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de enfermedad de Gaucher tipo 1, IMSS-461-11

Se realiza determinación enzimática de beta glucosidasa ácida con el apoyo de la empresa Genzyme en el Instituto de Hematopatología.

En sangre seca: 1.0 microMol/hora/L (normal de 2.6 a 19.2)

En leucocitos: 14.6 nmol/h/mg (normal de 20.8 a 59.8)

Con estos datos se confirma el diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 debido a la ausencia de afección neurológica primaria. Posteriormente se realiza

estudio de molecular del gen *GBA* para buscar los *alelos* más frecuentes reportados en la literatura. El resultado fue negativo.

Debido a esto, se realizó nuevamente determinación de actividad enzimática en leucocitos, reportándose en esta ocasión, actividad enzimática normal. Por este motivo se hace necesaria la realización de un tercer análisis enzimático en otro laboratorio, el cual al momento de la presentación de este caso, aún no ha sido reportado.

Debido a la existencia de controversia en estos resultados no se ha podido instaurar la terapia de reemplazo enzimático al paciente.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas y radiológicas que se encuentran en los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden ser:

Adinamia.

Epistaxis o sangrado gingival, petequias o equimosis.

Hipermenorrea.

Sensación de plenitud, distensión o dolor abdominal.

Crisis óseas: episodios de fiebre y dolor óseo.

Palidez de mucosas y tegumentos.

Hepatomegalia.

Esplenomegalia.

Deformación de fémur en forma de matraz de Erlenmeyer

Fracturas patológicas.

Retraso en el crecimiento.

Anemia.

Plaquetopenia.

El paciente aquí reportado presenta manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles con enfermedad de Gaucher tipo 1.

La discusión de este caso la podemos plantear en dos puntos:

Como se observa en el presente reporte, el paciente en estudio presenta un cuadro clínico compatible con enfermedad de Gaucher tipo 1, y para establecer el diagnóstico de certeza, se determinó la actividad enzimática en sangre seca y posteriormente en leucocitos, resultando, como era de esperarse, deficiente.

Posterior al diagnóstico se indica el inicio de terapia de reemplazo enzimática, la cual es postergada hasta no tener el resultado del estudio molecular (sólo con el panel específico para los 4 *alelos* más frecuentes en población judía askenazí), resultando éste negativo para estos *alelos*. La terapia de reemplazo enzimático debe ser instaurada posterior al momento del diagnóstico de certeza, el cual es bioquímico.

Nuevamente se realiza cuantificación de actividad enzimática en leucocitos y se reporta que se encuentra dentro de los límites normales. Debido a este conflicto de resultados y para corroborar el diagnóstico bioquímico del paciente con cuadro clínico compatible con enfermedad de Gaucher tipo 1, se debe determinar nuevamente la actividad enzimática en leucocitos.

La primera determinación de la actividad enzimática en el paciente fue baja, y la segunda normal. Y el análisis molecular para los alelos más frecuentes tuvo un resultado negativo, esto puede deberse a:

Que el paciente presente mutación en el gen *GBA* en algún sitio no analizado con la técnica empleada, ya que sólo se analizan los sitios para las mutaciones más frecuentes reportadas en la literatura.

O bien que el gen *GBA* se encuentre sin mutación, y que la mutación se encuentre en el gen que codifica para Saposina C. Este tipo de mutación es rara y se ha denominado como enfermedad de Gaucher no clásica. Por este motivo es importante, en el caso de nuestro paciente, una vez que se haya descartado mutaciones en el gen *GBA*, realizar estudio molecular en el gen de Saposina C. La terapia de reemplazo enzimática en este caso es controversial. Sin embargo con base a la literatura analizada se recomendaría instaurar la terapia en los niños y adultos hasta que se confirme el diagnóstico enzimático ya sea en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o fibroblastos.

Se concluye que en los pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher tipo 1 se recomienda iniciar el abordaje de estudio mediante la determinación de la actividad enzimática de la beta glucocerebrosidasa en muestra de sangre en papel

filtro, en caso de detectar disminución de la actividad, se deberá realizar la determinación enzimática en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos. La ausencia o disminución de la actividad confirma el diagnóstico.

El análisis de la mutación del gen de la beta glucocerebrosidasa se recomienda en los siguientes casos:

Todos los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo 1.

Hermanos de pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo 1.

Criterios para iniciar la terapia de reemplazo enzimático.

No existen datos estandarizados a nivel mundial para decidir el inicio de la terapia de reemplazo enzimático. Con base a la literatura se recomienda iniciar esta terapia cuando se cumpla con los siguientes puntos:

Diagnóstico confirmado de la enfermedad de Gaucher tipo 1 mediante la determinación de la actividad enzimática de la beta glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivo de fibroblastos.

Una o más de las siguientes manifestaciones:

- Hemoglobina 2.0 gr/dl por abajo del límite normal.
- Plaquetas menor a 100,000 mm³ en 2 mediciones.
- Hígado > a 1.25 veces de incremento en el tamaño normal.
- Bazo >a 10 veces de incremento en el tamaño normal.
- Esplenectomía previa.
- Enfermedad ósea demostrada.
- Afección pulmonar.
- Niños asintomáticos que tengan el antecedente de hermanos con enfermedad grave o progresiva.
- Niños con retardo en el crecimiento pondoestatural.
- Diagnóstico molecular de genotipos homocigotos para N370S y 1226G.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Michelakakis, H., et al., *Perinatal lethal form of Gaucher disease. Clinical and molecular characterization of a Greek case*. Blood Cells Mol Dis, 2010. **44**(2): p. 82-3.
2. Amaral, O., et al., *Gaucher disease: expression and characterization of mild and severe acid beta-glucosidase mutations in Portuguese type 1 patients*. Eur J Hum Genet, 2000. **8**(2): p. 95-102.
3. Balwani, M., et al., *Type 1 Gaucher disease: significant disease manifestations in "asymptomatic" homozygotes*. Arch Intern Med, 2010. **170**(16): p. 1463-9.
4. Cox, T.M., *Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments*. Biologics, 2010. **4**: p. 299-313.
5. Cormand, B., et al., *Genetic fine localization of the beta-glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: implications for Gaucher disease*. Hum Genet, 1997. **100**(1): p. 75-9.
6. Niederau, C., *Diagnosis and therapy of Gaucher disease in 2007*. Lijec Vjesn, 2007. **129 Suppl 3**: p. 36.
7. Andersson, H., et al., *Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1*. Pediatrics, 2008. **122**(6): p. 1182-90.
8. Guggenbuhl, P., B. Grosbois, and G. Chales, *Gaucher disease*. Joint Bone Spine, 2008. **75**(2): p. 116-24.
9. Meikle, P.J., et al., *Prevalence of lysosomal storage disorders*. JAMA, 1999. **281**(3): p. 249-54.

10. Maas, M., et al., *Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease*. *Skeletal Radiol*, 2008. **37**(3): p. 185-8.
11. Charrow, J., et al., *The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease*. *Clin Genet*, 2007. **71**(3): p. 205-11.
12. Faden, M.A., et al., *The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias*. *Am J Med Genet A*, 2009. **149A**(6): p. 1334-45.
13. DeMayo, R.F., et al., *Correlation of MRI-Based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **191**(1): p. 115-23.
14. Ciana, G., et al., *Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy*. *J Inherit Metab Dis*, 2005. **28**(5): p. 723-32.
15. Javier, R.M., et al., *Vertebral fractures in Gaucher disease type I: data from the French "Observatoire" on Gaucher disease (FROG)*. *Osteoporos Int*, 2011. **22**(4): p. 1255-61.
16. Elsayes, K.M., et al., *MR imaging of the spleen: spectrum of abnormalities*. *Radiographics*, 2005. **25**(4): p. 967-82.
17. Berger, J., et al., *Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease*. *Br J Haematol*, 2010. **150**(1): p. 93-101.
18. Spectre, G., et al., *Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding*. *Br J Haematol*, 2011. **153**(3): p. 372-8.
19. Miller, A., et al., *Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease*. *Clin Genet*, 2003. **63**(5): p. 368-76.

20. Lo, S.M., et al., *Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: a series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types--correlation with genotype and phenotype*. Am J Hematol, 2010. **85**(5): p. 340-5.
21. Choy, F.Y. and T.N. Campbell, *Gaucher disease and cancer: concept and controversy*. Int J Cell Biol, 2011. **2011**: p. 150450.
22. Conradi, N., et al., *Late-infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: neuropathological and neurochemical findings*. Acta Neuropathol, 1991. **82**(2): p. 152-7.
23. Tajima, A., et al., *Gaucher disease patient with myoclonus epilepsy and a novel mutation*. Pediatr Neurol, 2010. **42**(1): p. 65-8.
24. Aksu, T., et al., *Gaucher's disease with valvular, myocardial and aortic involvement in a patient with oculomotor apraxia*. Anadolu Kardiyol Derg, 2011. **11**(1): p. E4-5.
25. Mistry, P.K., et al., *A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms*. Am J Hematol, 2011. **86**(1): p. 110-5.
26. Tyłki-Szymanska, A., et al., *Gaucher disease due to saposin C deficiency, previously described as non-neuronopathic form--no positive effects after 2-years of miglustat therapy*. Mol Genet Metab, 2011. **104**(4): p. 627-30.
27. Alfonso, P., et al., *Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain*. J Hum Genet, 2007. **52**(5): p. 391-6.
28. Ida, H., et al., *Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation*. Hum Genet, 1999. **105**(1-2): p. 120-6.
29. Hollak, C.E., et al., *Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009. **18**(9): p. 770-7.

30. Weinreb, N., et al., *Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease*. Clin Genet, 2007. **71**(6): p. 576-88.
31. *Velaglucerase (Vpriv) for Gaucher's disease*. Med Lett Drugs Ther, 2010. **52**(1337): p. 36.