

Enfermedad de Gaucher: caso clínico

Gaucher's disease: a clinical case

Cabrera Angelita ^{1*}, Vaca Oscar ², Rosero Taryn ³, Lamiña Omar ⁴

¹ Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

² Médico Tratante, Centro Médico Axxis. Quito - Ecuador.

³ Posgrado de Pediatría. Pontificia Universidad Católica del Ecuador

⁴ Interno Rotativo de Medicina, Universidad Central del Ecuador

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Gaucher;
Hepatomegalia;
Esplenomegalia;
Pediatría

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher es una patología de depósito lisosomal, autosómica recesiva, con mutación en el gen GBA, que afecta principalmente al hígado, bazo, huesos y a la médula ósea. Es una enfermedad rara con baja incidencia mundial. Existen 3 tipos; el tipo I es el más frecuente en la población pediátrica, y el tipo III es el de peor pronóstico y presenta manifestaciones neurológicas. El diagnóstico se realiza con el tamizaje prenatal de enfermedades de depósito, más específicamente de mutaciones GBA. El diagnóstico definitivo se realiza al detectar β -glucocerebrosidasa, y los estudios genéticos para la tipificación del gen afectado: en el tipo 1 mutación N370S y mutaciones L444P o D409H en tipo 2 y 3. El tratamiento se realiza con terapia de reemplazo enzimático o con la terapia de reducción de sustrato.

Describimos en este artículo a un paciente preescolar del Hospital Enrique Garcés, con cuadro respiratorio, hepato-esplenomegalia y afectación de las tres líneas celulares sanguíneas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelitacabrera@hotmail.com (Cabrera Angelita) / Teléfono: +593 9 99201940

Universidad Católica del Ecuador

Rev. Ecuat. Pediatr. 2019; 20 (2); 51-56

KEYWORDS

Gaucher's disease;
Hepatomegaly;
Splenomegaly;
Pediatrics

ABSTRACT

Gaucher's disease is an autosomal recessive lysosomal storage pathology, with mutation in the GBA gene, which mostly affects the liver, spleen, bone and bone marrow. It is a rare disease with low global incidence. There are 3 types: type I is the most frequent in the pediatric population, and type III has the worst prognosis and presents neurological manifestations. Diagnosis is made with prenatal screening of storage diseases, and more specifically GBA1 mutations. The definitive diagnosis is made by detecting β -glucocerebrosidase, and genetic studies for the determination of the affected gene, in type 1 mutation N370S and L444P mutations or D409H in type 2 and 3. The treatment is enzyme replacement therapy or substrate reduction therapy.

This article describes a preschool patient of Enrique Garcés Hospital, with respiratory symptoms, hepato-splenomegaly and involvement of the three blood cell lines.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher, fue descrita por primera vez por el Doctor Philippe Charles Ernest Gaucher en el año de 1982¹, es una patología rara de depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva, en donde existe una mutación en el gen GBA que codifica para la enzima lisosomal ácido beta glucosidasa. Debido a la ausencia de la enzima existe una acumulación de glucoesfingolípidos en los lisosomas de los macrófagos lo que le da la característica de las células de Gaucher, principalmente en hígado, bazo, huesos y médula ósea².

La incidencia es baja a nivel mundial entre 1/40000-60000 sin embargo en poblaciones judías de Ashkenazi la incidencia es mucho más elevada llegando hasta ser de 1/800³. En el Ecuador no se han realizado estudios epidemiológicos.

Existen 3 tipos según su afectación clínica y edad de inicio, tipo I que se caracteriza por esplenomegalia, alteración hematológica, complicaciones ortopédicas y ausencia de síntomas neurológicos, tipo II se manifiesta en el primer año de vida con hepatoesplenomegalia y afectación del sistema nervioso central y por último el tipo III con desarrollo de síntomas en la infancia y alteración del sistema nervioso central⁴. (Figuras 1 y 2)



Figura 1: Alteraciones hematológicas: Equimosis.



Figura 2: Hepatoesplenomegalia

El tipo I representa hasta el 94% de todos los casos registrados en pediatría, siendo el de mejor pronóstico ya que no tiene afectación neurológica central, sin embargo si existen excepciones como la compresión medular que puede producirse producto de las fracturas, además se han descrito neuropatías periféricas.⁵

Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 tienen mayor predisposición a infecciones debido a alteraciones en su sistema inmune, resultado de una función esplénica alterada, función anormal de macrófagos, linfopenia, neutropenia debido a hiperesplenismo marcado, alteración de la producción de superóxido por parte de los monocitos.⁶

La sintomatología que afecta a estos pacientes es muy variable, los más comunes son los osteomusculares, con la presencia de dolor intenso óseo, que puede ocasionar leucocitosis y fiebre⁷, conocido como crisis óseas que afecta hasta un 40% de los pacientes, la osteoporosis, osteopenia e infartos óseos, además produce una deformación ósea en epífisis en "matraz de Ehlenmeyer"⁸. (Figura 3).

A nivel pulmonar se encuentra la enfermedad intersticial que se asocia a hipertensión pulmonar severa, lo que puede ocasionar opacidades a nivel radiográfico y asociarse a edema pulmonar⁸. La afectación pulmonar puede ser un resultado directo de la infiltración con células de Gaucher (GD) o puede ser secundaria, a una enfermedad hepática extensa o a una compresión mecánica causada por



Figura 3: Deformación ósea en epífisis en "matraz de Ehlenmeyer".

la hepatoesplenomegalia.⁹

Otra complicación que aumenta la mortalidad de estos pacientes es la presencia de fibrosis del tejido hepático, proceso que se retrasa con el uso de la terapia adecuada, sin embargo una vez establecida la cirrosis no es reversible aunque reciba tratamiento.¹⁰

Lo síntomas neurológicos que se han descrito en el fenotipo III son de peor pronóstico ya que conlleva a pérdida total de autonomía¹¹, éstos son ataxia, movimientos sacádicos alterados, convulsiones, además otros síntomas sistémicos como infiltración a nivel de válvulas cardíacas⁴ a medida que aumentan las complicaciones disminuyen la sobrevida de dichos pacientes.

El diagnóstico puede ser un desafío debido a la variabilidad de fenotipo de la enfermedad, lo que dificulta el pesquisaje inicial de los casos sospechosos, hoy en día existe ya tamizaje prenatal de enfermedades de depósito, y de manera más específica se busca mutaciones GBA1, dicho tamizaje da mejores resultados en poblaciones de riesgo.¹²

El diagnóstico definitivo se realiza mediante un ensayo enzimático para detectar β -glucocerebrosidasa con rangos alterados (normal: 2,1-5,3 $\mu\text{mol/litro/hora}$), para realizar la tipificación de la enfermedad se hace estudios genéticos para determinar el gen afectado, en el tipo 1 mutación N370S y mutaciones L444P o D409H en tipo 2 y 3¹³. Se ha incluido la investigación de posibles alelos afectados en parejas previa concepción, en población de riesgo como los Askenazis.¹⁴ Esta investigación debe hacerse de manera rápida y oportuna para evitar el uso de exámenes no necesarios a pacientes que no son portadores de la mutación.¹⁵

Incluso se han realizado nuevas adaptaciones pediátricas a escala de severidad para determinar el posible manejo de esta enfermedad, sin embargo mismas todavía se encuentran en proceso de validación.¹⁶

El tratamiento de esta enfermedad tiene algunas opciones entre ellas la terapia de reemplazo enzimático o la terapia de reducción de sustrato¹⁷, sin embargo dicho tratamiento es de difícil acceso especialmente en países en vía de desarrollo, existe tratamiento sintomático lo cual incluye procedimientos como esplenectomía y tratamiento específico para trombocitopenia¹⁸.

La terapia de reducción de sustrato, se realiza al administrar miglustat, sin embargo dicho medicamento solo tiene eficacia de baja a moderada por lo que no se puede considerar primera opción.¹⁹ Clínicamente, la mayoría de los pacientes se benefician ampliamente de la terapia de restitución enzimática. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que la función pulmonar o los hallazgos radiológicos

generalmente no se normalizan, a pesar de la corrección de los parámetros hematológicos y la reducción en los volúmenes de órganos, posterior a la terapia.²⁰

Entre las metas de tratamiento holístico de esta enfermedad están: mantener hemoglobina mayor a 11 gr/dl, aumento de plaquetas en el primer año y llegar a más de 100000 después de 3 años de tratamiento, llegar a un crecimiento adecuado después de 2 años de tratamiento, y a nivel pulmonar prevenir la fibrosis.²¹

El tratamiento se basa el uso de la Imiglucerasa que es una modificación de la beta glucosidasa acida humana con dosis de 60 UI por kilo de peso cada 15 días⁸. El uso de esta terapia disminuye la necesidad de realizar esplenectomía.²²

A pesar de que se encuentra probados los beneficios de la terapia de reemplazo enzimático, existen varias desventajas como precios de tratamiento, y resistencia después de uso prolongado del mismo, lo que posteriormente acorta posibilidades terapéuticas¹⁷.

Otras opciones de tratamiento se están investigando como el trasplante de medula ósea, mismo que si ha demostrado regresión de sintomatología, sin embargo todavía hay estudios controversiales sobre la seguridad de su uso.²³

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de masculino de 5 años, producto de la cuarta gesta, padres no consanguíneos, dos hermanos con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, desde el año de vida presenta distensión abdominal, hepatomegalia y esplenomegalia, equimosis espontáneas, anemia y trombocitopenia severa. Acudió al Hospital Enrique Garcés por presentar cuadro de infección respiratoria de una semana de evolución no resuelta con antibioticoterapia ambulatoria, con agravamiento de sintomatología, cianosis e hipoxemia.

Al examen físico del ingreso peso y talla -3DE, desarrollo psicomotor adecuado para la edad taquipnea y retracciones subcostales e intercostales leves, saturación de oxígeno < 85%, necrosis pulpar en piezas dentales # 74 y 84, murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, crepitantes en base pulmonar izquierda, hepatomegalia 8 cm por debajo del reborde costal, esplenomegalia de 14 cm por debajo del reborde costal izquierdo, con equimosis en tórax posterior y rodilla.

En los exámenes de laboratorio se observó Glucocerebrosidasa < 1.0 $\mu\text{mol/l/h}$ (referencia ≥ 4.9 $\mu\text{mol/l/h}$). Lyso-Gb1 339.0 ng/ml (referencia ≤ 3.5

ng/ml). GBA: Mutación homocigótica en el exón 10 del gen GBA (c.1448T>C p.L483P) leucopenia, anemia, plaquetopenia, tiempos de coagulación normales, TSH aumentado, en la radiografía de tórax se observó infiltrado parahiliar bilateral, signos de atrapamiento aéreo. La ecografía abdominal comprobó hepato y esplenomegalia, la ecocardiografía con hipertensión pulmonar, insuficienciatricuspidaleve. En la tomografía de tórax: engrosamiento del intersticio peribroncovascular, axial y subpelural asociado a opacidades difusas en vidrio deslustrado de ocupación alveolo intersticial, con signos de atrapamiento aéreo.

DISCUSIÓN

El paciente presenta la Enfermedad de Gaucher tipo 1 que es el más frecuente en pediatría, causada por déficit de beta glucocerebrosidasa, que en la infancia causa severa hepatoesplenomegalia, alteraciones hematológicas, afectación pulmonar, mayor predisposición a infecciones debido a alteraciones en su sistema inmune y ausencia de síntomas neurológicos. Tiene una herencia autosómica recesiva, por lo tanto el riesgo de recurrencia para los padres es del 25% por embarazo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Financiamiento propio de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes And Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. septiembre de 2014;12(01):72-81.
2. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 7 de febrero de 2017;22(2):65-73.
3. Chiong MAD, Racoma MJC, Abacan MAR. Genetic and clinical characteristics of Filipino patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep*. 5 de abril de 2018;15:110-5.
4. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun P, Armstrong J, Calvo C, Dalmau J, et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis*. Diciembre de 2017
5. Roshan Lal T, Sidransky E. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases*. 2 de marzo de 2017; 5(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456331/>
6. Machaczka M, Lerner R, Klimkowska M, Hägglund H, Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease, *Am J Hematol*. 2009 Oct;84(10):694-6. doi: 10.1002/ajh.21492
7. Linari S, Castaman G, Hematological manifestations and complications of Gaucher disease, *Expert Rev Hematol*. 2016 Jan; 9(1):51-8 doi:10.1586/17474086.2016.1112732. Epub 2015 Nov 13.
8. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo 1 Guía de Práctica Clínica. 2013. Disponible en: <https://www.salud.gov.ec/wp-content/uploads/2014/05/EDITOGRAN-Guia-de-gaucher-29-2-141.pdf>
9. Machaczka M1, Lorenz F, Kleinotiene G, Bulanda A, Markuszewska-Kuczyńska A, Raistenski J, Klimkowska M, Recurrent pulmonary aspergillosis and mycobacterial infection in an unsplenectomized patient with type 1 Gaucher disease. *Ups J Med Sci*. 2014 Mar; 119(1):44-9. doi: 10.3109/03009734.2013.857373. Epub 2013 Nov 6.
10. Nascimbeni F, Cassinerio E, Salda AD, Motta I, Bursi S, Donatiello S, et al. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2018 Sep; 125(1-2):64-72. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.08.004. Epub 2018 Aug 11
11. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 17 de febrero de 2017;18(2):441.
12. Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 4 de marzo de 2018;13(2):107-18.
13. Colquicocha-Murillo M, Cucho-Jurado J, Eyzaguirre-Zapata RM, Manassero-Morales G, Torres-Argandoña AM, Vargas-Castro JO. Guía para diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. :19.
14. Di Rocco et al., Molecular basis and clinical management of Gaucher, *Cardiogenetics*.2013.
15. Mehta A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Göker-Alpan Ö, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab*. noviembre de 2017;122(3):122-9.
16. Kallish S, Kaplan P., A disease severity scoring system for children with type1 Gaucher disease.

- Eur J Pediatr. 2013 Jan; 172(1):39-43. doi: 10.1007/s00431-012-1830-5. Epub 2012 Sep 2013
17. Erdem N, Buran T, Berber I, Aydogdu I. Enzyme Replacement Therapy in a Gaucher Family. *J Natl Med Assoc.* agosto de 2018;110(4):330-3.
 18. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>
 19. Mikosch P., Hughes D, An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec; 160(23-24):609-24. doi: 10.1007/s10354-010-0841-y.
 20. Machaczka M, Hast R, Dahlman I, Lerner R, Klimkowska M, Engvall M, Hägglund H. Substrate reduction therapy with miglustat for type 1 Gaucher disease: a retrospective analysis from a single institution. *Ups J Med Sci.* 2012 Mar;117(1):28-34. doi: 10.3109/03009734.2011.641609. Epub 2012 Jan 17.
 21. Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 18 de octubre de 2017 [citado 4 de octubre de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006974.pub4>
 22. Nascimbeni F, Cassinerio E, Dalla Salda A, Motta I, Bursi S, Donatiello S, Spina V, Cappellini MD, Carubbi F. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2018 Sep;125(1-2):64-72. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.08.004. Epub 2018 Aug 11
 23. Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 18;10: CD006974. doi: 10.1002/14651858.CD006974.pub4. Review. PMID: 29044482