

CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA CLÍNICA

Dra. Yenisbey Olivera Santos

Residente en 2do año en Genética Clínica

Enfermedad
de Gaucher

Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) es un desorden hereditario del metabolismo de los esfingolípidos con patrón autosómico recesivo, provocada por el déficit de la enzima lisosómica betaglucosidasa ácida, la enzima es la que ayuda a degradar los glucolípidos del cuerpo, lo que conlleva un acúmulo de glucocerebrósido (un tipo de esfingolípido) en las células del sistema fagocítico mononuclear, pero al tener escasez de esta, los glucolípidos empiezan a acumularse de manera saturada en el cuerpo, inclusive en el área del cerebro, derivando complicaciones y deterioro del paciente. Está considerada como una enfermedad "rara", pero que quizás pueda estar manifiesta con mayor frecuencia de lo que se conoce, por eso se propuso en este estudio como objetivo general profundizar en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la Enfermedad, dónde para esto se seleccionaron 15 artículos referidos a este tema. En el transcurso de la investigación se fueron cumpliendo los objetivos propuestos.

Palabras claves: Gaucher, enfermedad.

Introducción

La enfermedad de Gaucher recibe su nombre en honor del médico francés Philip Charles Ernest Gaucher, quien realizó por primera vez la descripción del trastorno en el año 1882, tras observar a una paciente, mujer, joven que presentaba agrandamiento del bazo e hígado y células congestionadas características de la enfermedad, pero sin encontrar el origen bioquímico del trastorno.

En 1924 se comenzó a estudiar el caso más a fondo, donde el médico alemán H. Lieb indagó en la búsqueda de la razón de este caso, aislando un particular compuesto graso del bazo. Más tarde en 1932, las investigaciones de Aghion identificaron el compuesto graso aislado, como glucocerebrósido, que es un componente de las membranas celulares de los glóbulos rojos y blancos de los pacientes con esta enfermedad¹.

Luego en 1948 Groen JF fue quien descubrió que la enfermedad tenía transmisión genética, localizando en el cromosoma 1 la anomalía que hacía que esa enfermedad sea hereditaria. Además, de comprobar que en cualquier raza se puede heredar la enfermedad, siempre y cuando se encuentre la anomalía en el cromosoma 1.

Ya en 1965 Brady Roscoe descubrió la causa de la enfermedad, el déficit de la enzima lisosómica betaglucosidasa ácida, la enzima es la que ayuda a degradar los glucolípidos del cuerpo, pero al tener escasez de esta, los glucolípidos empiezan a acumularse de manera saturada en el cuerpo, inclusive en el área del cerebro, derivando complicaciones y deterioro del paciente. Estas investigaciones fundamentaron las bases de la investigación de la terapia de reemplazo de enzimas^{1,2}.

La deficiencia enzimática favorece la acumulación de la glucosilceramida en los lisosomas de macrófagos (células Gaucher) y monocitos del sistema monocito macrófago (SMM), llevando a la acumulación de glucocerebrósidos en la médula ósea, el bazo, el hígado, los pulmones, tejido esquelético y en las formas neurológicas en el cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica como consecuencia ,las características de la edad gestacional son el desarrollo de síntomas y signos multisistémicos que se establecen de manera crónica y progresiva, tales como visceromegalias, destrucción ósea y citopenias periféricas. El espectro clínico de la enfermedad de manera incidental hasta formas muy severas como el hidrops fetal y formas de severidad variable en edad adulta, es posible observar esta heterogeneidad incluso en hermanos y también en gemelos^{3,4}.

En la actualidad, en el mundo y en nuestro país se registran casos en donde se aplica la terapia de reemplazo de enzimas, dando resultados positivos en pacientes con gestación de a partir de 15 semanas, logrando un parto reducido en complicaciones, así como un menor deterioro del paciente durante su desarrollo 9 meses post parto. El principal problema es el subdiagnóstico⁵.

El objetivo principal de esta guía es profundizar en estudios para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones para mejorar el manejo multidisciplinario por parte de los genetistas, hematólogos, pediatras, internistas y traumatólogos que diagnostican y tratan este tipo de pacientes.

Además, son objetivos de esta guía brindar información para estandarizar las acciones a nivel nacional, acerca de:

1. Manifestaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de dicha enfermedad.
2. Establecer los estudios necesarios para la evaluación inicial de los pacientes con dicha patología y seguimiento de los mismos.
3. Precisar los objetivos terapéuticos que se deben cumplir.

Para cumplir dichos objetivos se realizaron búsquedas bibliográficas exhaustivas de 15 revistas electrónicas de sitios reconocidos.

Desarrollo y discusión

Como resultado de una ardua labor en busca de información y estudio de la patología planteamos su origen como la consecuencia de mutaciones del gen GBA que codifica la enzima glucocerebrosidasa (*β -glucosidasa ácida*), gen localizado en el locus 1q21.31. Se incluye dentro del grupo de las lipidosis que son producidas por acumulación de lípidos y pertenecen al más amplio grupo de las enfermedades por depósito lisosomal. La ausencia o actividad reducida de la enzima provoca acumulación progresiva de glucosilceramida en los lisosomas, causando almacenamiento de sustrato en macrófagos de bazo, hígado, médula ósea y otros órganos.

Gort L y Coll J en la revista de Diagnóstico, biomarcadores y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Gaucher del 2018 expone a las células que acumulan el glucocerebrósido son denominadas células de Gaucher, y adquieren un aspecto característico: se muestran grandes, con aspecto mesenquimatoso, núcleo no desplazado y citoplasma con aspecto de "celofán arrugado". Las podemos ver sobre todo en médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos. La presentación puede ser en infantes (los de peor diagnóstico), jóvenes o adultos, no siempre hay asociación entre la expresión clínica de la enfermedad (fenotipo) y las mutaciones genéticas que se han identificado⁵.

Ha sido una preocupación para algunos especialistas esta enfermedad, por lo que se han dejado plasmado un número de investigaciones en distintas universidades del mundo como en Perú, España, Argentina, México, Estados Unidos de América en Washington, entre otras, dando las manifestaciones de la enfermedad, como anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y lesiones óseas. Más del 90 % de los pacientes sufren trastornos óseos. El malestar, el dolor característico y la incapacidad producidos por estos trastornos óseos afectan gravemente a la calidad de vida de quienes la padecen. Se puede manifestar en cualquier momento de la vida: niños, jóvenes, adultos o ancianos^{5,6}.

Es importante realizar el diagnóstico precoz e instaurar tratamiento lo antes posible, para lograr la mejoría de los síntomas y las deficiencias, además de que se pueden beneficiar los pacientes de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y prevenir de esta manera el desarrollo de complicaciones irreversibles, como la necrosis vascular articular y el retraso en el crecimiento que tiene implicaciones en la calidad de vida, todo esto se manifiesta en la revista pediátrica europea en el año 2016⁶.

La identificación de los tres principales tipos clínicos (1, 2 y 3) y otros dos subtipos (perinatal letal y cardiovascular) es útil para determinar el pronóstico y la gestión de la enfermedad, así lo definió el consenso mexicano de Enfermedad de Gaucher en el 2017.

Tipo 1. No neuropática, se caracteriza por la presencia de signos clínicos o radiológicos de enfermedad de los huesos (osteopenia, las lesiones focales líticas

o escleróticas, y osteonecrosis), hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia, enfermedad pulmonar, y la ausencia de enfermedad primaria del sistema nervioso central. Carecen de síntomas representativos, mientras que otros desarrollan síntomas severos que pueden ser fatales. Por lo general el cuadro clínico está dominado por la afectación esplénica y esquelética. Es la forma más común y afecta a 1 de cada 40 000 a 60 000 niños nacidos vivos.

Tipo 2. Neuropática aguda. La enfermedad de Gaucher Tipo II es más rara y poco frecuente por eso se presenta en menos de 1 por cada 100 000 niños nacidos vivos (forma cerebral aguda del lactante). Con inicio antes de los dos años de edad del individuo, caracterizado por un desarrollo psicomotor limitado, y por la muerte a la edad de dos a cuatro años.

Tipo 3. Neuropática crónica. El Tipo III es también poco común y afecta a menos de 1 por cada 100 000 niños nacidos vivos (intermedia entre las dos anteriores). Suelen ser pacientes jóvenes con la afectación sistémica característica del tipo I y afectación progresiva del SNC característica del tipo II. Pueden presentar el inicio de los síntomas antes de los dos años, pero a menudo tienen un curso más lento y progresivo y pueden vivir hasta la tercera o cuarta década.

La forma perinatal letal se asocia con alteraciones o ictiosiforme colodión de la piel o con hidropesía fetal no inmune. La forma cardiovascular se caracteriza por la calcificación de las válvulas aórtica y mitral, esplenomegalia leve, opacidades de la córnea, y oftalmoplejía supranuclear. También se han descrito complicaciones cardiopulmonares en todos los subtipos clínicos, aunque varían en frecuencia y gravedad, esto se puede deber a la edad o tiempo desde que empezó a desarrollarse esta enfermedad^{6,7}.

Múltiples revisiones bibliográficas dadas por las prácticas del día a día de esta enfermedad, han dado como clasificación de alto riesgo a aquellos que padecen de enfermedades óseas, a los de la calidad de vida alterada por EG, a todos los que padezcan de enfermedades cardiopulmonares, a los que presenten plaquetas inferiores de 60000mm^3 o episodios de sangrados, a los de anemia asintomática o hemoglobina menor de 8g/dl , los de requerimiento transfusional, hepatomegalia mayor 2,5 veces del tamaño normal, los pacientes que presenten hipertensión portal, infartos hepáticos, hepatitis, infartos esplénicos, enfermedad renal, esplenomegalia mayor a 15 veces el tamaño normal. El riesgo bajo esta dado por presentar una función cardíaca, hepática, pulmonar y renal normal, la calidad de vida mínimamente afectada, con ausencia de signos o de evolución rápida de la EG, enfermedad ósea limitada a la leve osteopenia, con Hemoglobina mayor de $10,5\text{g/dl}$, plaquetas mayores de $60000/\text{mm}^3$, hígado menor 2,5 veces de su tamaño normal, y bazo con 15 veces menor de su tamaño normal⁷.

Los síntomas principales consisten en alteraciones hemáticas, hepatomegalia y esplenomegalia.

Comentado [A1]:

Signos y síntomas

- Hepatomegalia y esplenomegalia indoloras; el tamaño del bazo puede llegar a los 3000 ml (siendo el tamaño normal de 50-200 ml), debido a la rápida y prematura destrucción de eritrocitos, que puede causar anemia.
- La cirrosis es un síntoma infrecuente.
- Síntomas neurológicos (que ocurren sólo en algunas variantes de la enfermedad).
 - a) Tipo II: convulsiones, hipertonía, retraso mental, apnea.
 - b) Tipo III: sacudidas musculares (mioclonos), demencia, apraxia ocular.
- Trombocitopenia; disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.
- Osteoporosis: en el 75 % de casos se desarrollan defectos óseos visibles debidos a la acumulación de glucosilceramida. Suele describirse una deformación en el fémur distal en forma de matraz Erlenmeyer (necrosis aséptica en la articulación femoral).

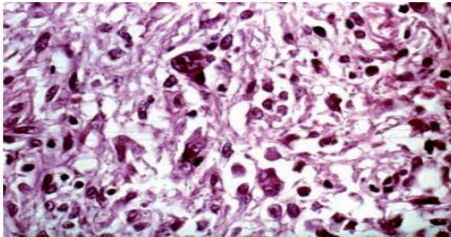


Figura 1. Aspecto del citoplasma de las células de Gaucher.

Los anteriores síntomas generan manifestaciones tales como: fatiga generalizada, falta de energía y ánimo, abdomen distendido a causa del agrandamiento de los órganos, dolor abdominal, retardo del crecimiento y desarrollo óseo. En la piel se puede observar una pigmentación café-amarilla y algunas manchas redondas y lisas⁸.

Los sujetos afectados se distinguen bien de los portadores y los normales por la disminución de la actividad enzimática, constituyendo un método seguro para el diagnóstico. En la mayoría de la forma de encontrar esta enfermedad declarada por muchos científicos y medios coinciden con los pasos que a continuación se muestran para su diagnóstico:

Pasos para el diagnóstico:

- Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico).
- Examen físico detallado con evaluación del sistema neurológico completo.

Las técnicas principales de laboratorio:

-Diagnóstico molecular: Estudio genético para identificar las mutaciones o alteraciones en la secuencia genética que originan la ausencia de actividad enzimática y que determinan alto riesgo de enfermedad neuropática.

-Biomarcadores: Actividad de quitotriosidasa y la quimoquina, al diagnóstico para evaluar la situación basal del paciente:

Pruebas primarias:

- Hemograma
- Alto fosfórico, urea, creatinina
- Dosaje B-glucosidasa
- Análisis molecular

Pruebas adicionales según criterio médico:

- Perfil hepático
- Perfil de coagulación completo
- Hierro serio y saturación de transferrina
- Ferritina
- Vitamina B12
- Aspirado y biopsia de médula ósea

Esquelética y medula ósea:

-RMN (coronal, en T1 y T2 ponderados) de ambos fémures completos y de columna (con el uso de ondas de radio y un fuerte campo magnético, una resonancia magnética puede mostrar si el bazo o el hígado están agrandados, y si la médula ósea ha sido afectada.

-RX de ambos fémures completos en proyección Antero posterior y lateral de columna (esta prueba utiliza rayos X de bajo nivel para medir la densidad ósea).

-Determinar edad ósea (en menores de 14 años).

-Electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma doppler (presión sistólica de ventrículo derecho).

Otras pruebas útiles son:

-Fosfatasa ácida resistente al tartrato, que aumenta en las células de Gaucher.

-Enzima convertidora de angiotensina .

Sin embargo la gran mayoría de los interesados no exponen a el ensayo fluorométrico, a, a, a la prueba de la Coagulasa, la hidrólisis del almidón como posibles pruebas diagnósticas, pero por otro lado se evidencia que las mismas son el gran fundamento de dicha patología explicada por los cambios químicos en esta, donde:

-El ensayo fluorométrico de la actividad de la enzima responsable.

Se fundamenta en la capacidad de la fluorimetría de reemplazar al radioinmunoanálisis y se presenta como una posible alternativa al ELISA. Este sistema de detección ha permitido el desarrollo de inmunoensayos altamente sensibles en los que antígenos o anticuerpos son marcados con quelatos de lantánidos, emisores de fluorescencia susceptible de ser cuantificada. Su gran sensibilidad hace que sea una herramienta eficaz en el análisis de compuestos que se encuentran en pequeñas concentraciones en diferentes fluidos orgánicos, tales como orina, sangre o saliva^{8,9}.

Los crecientes avances en esta metodología han proporcionado ensayos ultrarrápidos y ultrasensibles para la determinación de proteínas de fase aguda, en cuanto a la enzima, es una oxigelucosa con especificidad para varios sustratos de β -D-glucósidos. Cataliza la hidrólisis de residuos terminales no reductores en beta-D-glucósidos, produciendo glucosa. La búsqueda de macrófagos que tienen el citoplasma con aspecto de "celofán arrugado" y el núcleo excéntrico en la médula ósea conocidas como "células Gaucher.

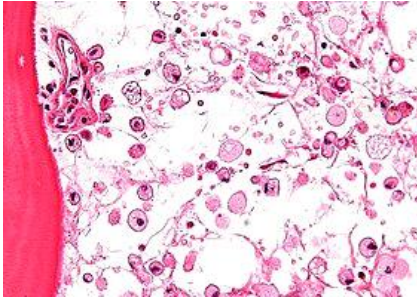


Imagen tomada con microscopio óptico de una muestra de tejido óseo afectada por la enfermedad de Gaucher. Se observa acúmulo de lípidos complejos en el citoplasma de macrófagos de la médula ósea (células de Gaucher).

Tratamiento

- La administración de analgésicos y anestésicos para aliviar el dolor de los huesos, donde se utiliza para esto un medicamento de óxido de di nitrógeno que se obtiene del nitrate de amonio donde se administra cada 6 u 8 horas según la intensidad del dolor y por último cirugía de reemplazo articular para el alivio del dolor crónico.

- En casos muy graves, y la administración de calcio oral para la osteopenia.

-El tratamiento sintomático incluye la esplenectomía parcial o total de esplenomegalia masiva y trombocitopenia.

- Todos los individuos afectados pueden y deben incluir a su tratamiento: la transfusión de sangre para anemia severa y hemorragias.

- Transplante de médula ósea. En este procedimiento, se extraen y reemplazan las células que forman la sangre que han sufrido daño a causa de la patología, lo cual puede prevenir muchos de los signos y síntomas.

- Extirpación del bazo. Actualmente este procedimiento se utiliza como último recurso

- La prevención de las principales manifestaciones: **la terapia de reemplazo enzimático** es generalmente bien tolerada y proporciona la enzima exógena suficiente para superar el bloqueo en la vía catabólica. Personas con graves casos de GD, principalmente aquellos con afectación neurológica crónica (tipo 3), pueden beneficiarse de la médula ósea de un donante^{12,13}.

Se demostró que el pronóstico de la EG cambió desde la aparición de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con inmiguerasa. En 1974, se demostró que la infusión intravenosa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y

sanguíneos de glucocerebrósido. Luego se realizó la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos y se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio realizado. Entonces se puso como objetivos generales de la terapia de reemplazo enzimático:

- normalizar los niveles de hemoglobina.
- mejorar el recuento de plaquetas, alcanzando niveles seguros (no asociados a alzar un aumento del riesgo de padecer de hemorragias).
- prevenir crisis óseas y las fracturas.
- reducir las visceromegalias hasta un nivel en que ya no provoque síntomas.
- promover un requerimiento óptimo .

Estas pautas del tratamiento a lo largo del tiempo se han modificado, por lo que las dosis del tratamiento es individual, las terapias de reemplazo también dependen de cada paciente de acuerdo a sus necesidades por individual, están en relación con la gravedad del compromiso inicial(riesgo bajo y riesgo alto) y la respuesta del paciente a la TRE .Es importante pronunciar que los niños siempre se clasificarán de riesgo alto y los adultos tienen una enfermedad menos agresiva, por lo que pueden ser de riesgo bajo¹³⁻¹⁵.

Conclusiones

1-Mediante esta investigación se profundizó en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, en la orientación de la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones para mejorar el manejo multidisciplinario por parte de los genetistas, hematólogos, pediatras, internistas y traumatólogos que diagnostican y tratan este tipo de pacientes.

2- Se conocieron las manifestaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de dicha enfermedad.

3- Se establecieron los estudios necesarios para la evaluación inicial de los pacientes con dicha patología y seguimiento de los mismos.

4-Se precisaron los objetivos terapéuticos que se deben cumplir.

Revisiones Bibliográficas

- 1) Mistry P, Cappelini M, Lukina E, Özsan H, Pascual S, Rosebaum H, et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2015; 86 (1): 110-115.
- 2) Lukina E, Watman N, Arreguin E, Dragosky M, Lastrebnner M. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher's disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 2016; 116: 4095–4098.
- 3) Eblan M, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 24:205–222.
- 4) Stone D, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr*. 2017; 46:409–440.
- 5) Gort L y Coll J. Diagnóstico, biomarcadores y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Gaucher. *Med Clin* 2018; 137(supl 1): 12-16.
- 6) Grabowski GA, Adria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment, consensus statements. *Eur Pediatr*. 2016, 163(2):58-66.
- 7) Franco-Ornelas S, grupo de expertos de enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017, 48(2):167-186.
- 8) Bohra V, Nair V. Gaucher disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011. 15(3):182-186.
- 9) Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C: Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* 2017; 47:2098-2102.
- 10) Uribe A, Giugliani R. Selective Screening for Lysosomal Storage Diseases with Dried Blood Spots Collected on Filter Paper in 4,700 High-Risk Colombian Subjects. *JIMD* 2018; 11: 107-116.
- 11) Drelichman G, Basak N, Fernandez N, et al. Consenso para la enfermedad de Gaucher: Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Hematol*. 2013, 17:25-60.
- 12) Pastores G, Weinreb N, Aerts H, Andria G, Cox T, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher's disease. *Semin Hematol* 2015; 41 (5): 4-14.
- 13) Bohra V, Nair V. Gaucher disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015; 15(3):182-186.
- 14) Yildiz Y, Hoffmann P, VomDahl S, et al. Functional and genetic characterization of the non-lysosomal glucosylceramidase 2 as a modifier for Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 8:151.
- 15) Jomoudiak M, Futerman AH, Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2015 ; 129(2):178-88.