

# Tres casos de enfermedad de Gaucher tipo I

## Clínica, diagnóstico, genética molecular y tratamiento actual

Dres. Aída Lemes\*, Berta Murieda†, Raúl Gabus†,  
Lic. María Jesús Roselli‡, Dres. Mariela Larrandaburu§, Alicia Vaglio§

Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano Dr. R. Quadrelli. Montevideo. Hospital de Paysandú. Paysandú. Servicio de Hematología. Hospital Pasteur. Montevideo, Uruguay

### Resumen

*La enfermedad de Gaucher tipo I es una afección de herencia autosómica recesiva determinada por deficiencia de actividad de la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida y acúmulo progresivo de glicosilceramida en los lisosomas de células macrofágicas. No tiene compromiso primario del sistema nervioso central, siendo sus síntomas habituales visceromegalias, sangrado, anemia y dolores óseos. Puede presentarse desde la edad pediátrica hasta el adulto mayor o permanecer asintomática. Han sido identificadas numerosas mutaciones, algunas muy frecuentes. Tiene tratamiento sintomático y específico. Presentamos tres casos de inicio en edad adulta, no emparentados entre sí y sin padres consanguíneos, analizando aspectos clínicos, bioquímicos, moleculares y de tratamiento actual. Destacamos la importancia del diagnóstico de esta enfermedad genética que tiene pautas de seguimiento y tratamiento específico.*

**Palabras claves:** ENFERMEDAD DE GAUCHER - diagnóstico.  
ENFERMEDAD DE GAUCHER - genética.  
ENFERMEDAD DE GAUCHER - terapia.  
ENFERMEDAD DE GAUCHER - enzimología.  
ENZIMAS - uso terapéutico.

\* Médico. Área Errores Congénitos del Metabolismo.

† Médico Hematólogo.

‡ Licenciada en Bioquímica.

§ Médico Genetista.

**Correspondencia:** Dra. Aída Lemes

Instituto de Genética Médica. Hospital Italiano Dr. R. Quadrelli.

Bulevar Artigas 1632. (11600) Montevideo, Uruguay

E-mail: lemesa@adinet.com.uy

Recibido: 21/7/05.

Aceptado: 24/10/05.

### Glosario

GBA: enzima lisosomal  $\beta$ -glucosidasa ácida.

EG I: enfermedad de Gaucher tipo I.

TRE: terapia de reemplazo enzimático.

## Introducción

La enfermedad de Gaucher es una afección de herencia autosómica recesiva asociada al acúmulo progresivo principalmente de glicosilceramida en células de la línea monocito-macrofágica, como consecuencia de deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal  $\beta$ -glucosidasa ácida (GBA)<sup>(1)</sup>. Es una enfermedad panétnica, con mayor prevalencia en población judía ashkenazi, siendo para esta población la afección genética más frecuente<sup>(1,2)</sup>. Es una enfermedad con gran heterogeneidad clínica. Clásicamente ha sido clasificada en tres formas, basada en la severidad de sus manifestaciones clínicas: tipo I (EG I), la forma más común, está asociada con diferentes grados de anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y compromiso óseo. Las formas tipo II y III tienen problemas neurológicos adicionales debido al compromiso primario del sistema nervioso central<sup>(1,2)</sup>. Este artículo se refiere solamente a la EG I, la cual no tiene compromiso neurológico primario y es la forma clínica más frecuente, estimándose que entre 90% y 99% de los pacientes pertenecen a este tipo<sup>(2-4)</sup>. La EG I se conoce también como de "tipo adulto", pero la edad de inicio así como la tasa de progresión son variables, pudiendo encontrar, por un lado, niños muy invalidados por la enfermedad y, por otro lado, adultos de 80 años asintomáticos<sup>(4,5)</sup>. Se ha visto diferencia en la severidad de la afección tanto en enfermos que tienen la misma mutación genética, pero que pertenecen a diferentes familias, como también entre hermanos. Esto ha llevado a la suposición de que otros factores genéticos, como genes contiguos o genes modificadores, y factores no genéticos intervienen en la expresión clínica de esta enfermedad<sup>(6,7)</sup>. Los pacientes con EG I habitualmente, además de anemia y trombocitopenia, presentan tiempo de coagulación prolongado y aumento en sangre de fosfatasa ácida total, de ferritina y de enzima convertidora de angiotensina<sup>(8)</sup>, que son de utilidad al momento del diagnóstico. El mismo se confirma poniendo en evidencia el déficit en actividad de GBA, que generalmente se estudia en leucocitos de sangre periférica<sup>(1)</sup>. Desde una perspectiva terapéutica, los avances científicos han permitido llegar al tratamiento específico o terapia de reemplazo enzimático (TRE) con resultados muy alentadores<sup>(9)</sup>. El trasplante de médula ósea como forma de aporte enzimático ha demostrado una favorable respuesta en los pacientes que han sobrevivido. Se trataría aún de una forma de tratamiento de alto riesgo, pero que implica curación cuando es exitoso<sup>(1)</sup>. La identificación de la mutación del gen para la GBA (genotipo) es de utilidad ante la búsqueda de portadores en la familia en vista al asesoramiento genético, para diagnóstico prenatal y para realizar una correlación entre el genotipo y el fenotipo clínico<sup>(10)</sup>. El gen para la GBA se encuentra ubicado en la región q21 del cromosoma 1<sup>(1)</sup>.

Este trabajo tiene como objetivo presentar tres casos de EG I no emparentados entre sí y sin padres consanguíneos de presentación en edad adulta, analizando aspectos clínicos, bioquímicos, moleculares y tratamiento actual.

## Casos clínicos

### Caso 1

R.F., paciente de sexo masculino con antecedentes de cirugía de cadera derecha a los 21 años. Posteriormente instala dolor crónico en cadera izquierda con agudización intermitente. A los 49 años, con diagnóstico de artrosis severa de cadera izquierda se efectúa prótesis de dicha cadera. En la evaluación clínica previa a la cirugía se detecta anemia, plaquetopenia y esplenomegalia leve confirmada por ecografía. No hay evidencia clínica ni ecográfica de hepatomegalia. Hemograma: 30% de hematocrito (valor normal: 40%-52%), hemoglobina 10,2 g% (valor normal: 13-17 g%), leucocitos 4.500/mm<sup>3</sup> (valor normal: 4.000-10.000/mm<sup>3</sup>), plaquetas 14.500/mm<sup>3</sup> (valor normal: 150.000-450.000/mm<sup>3</sup>). Mielograma: células tesarismóticas que recuerdan las células de Gaucher (figura 1). Fosfatasa ácida total: 16,5 UI/l (valor normal: 0,9-9 UI/l). Deficiente actividad de  $\beta$ -glucosidasa en leucocitos. Genotipo: N370S/L444P. Recibió TRE durante tres meses sin constatarse eventos adversos. En la evolución persisten dolores óseos con agudización esporádica. No refiere ancestros judío ashkenazi.

### Caso 2

A.R., paciente de sexo masculino que a los 23 años durante evaluación clínica para carné de salud, se detecta esplenomegalia importante y leve hepatomegalia. Hematocrito: 25% (valor normal: 40%-52%), hemoglobina 12,1 g% (valor normal: 13-17 g%), glóbulos blancos 3.800 (valor nor-

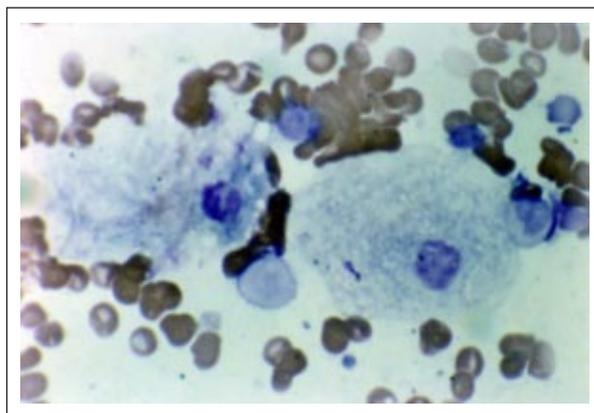


Figura 1. Célula tesarismótica, médula ósea. Caso 1

mal: 4.000-10.000/mm<sup>3</sup>), plaquetas 41.000 (valor normal: 150.000 - 450.000/mm<sup>3</sup>). Mielograma y biopsia de médula ósea: infiltrado masivo de elementos de la serie histiocitomonocitaria cuya morfología evoca las células de Gaucher. Poco tiempo después el paciente debió ser esplenectomizado y en el bazo se encontraron células de similares características histológicas a las de la médula ósea. En el tejido hepático obtenido por biopsia en el acto operatorio se encontraron células de similar morfología. El paciente refiere que con anterioridad presentaba malestar digestivo caracterizado por distensión abdominal y plenitud precoz y niega dolores óseos. Fosfatasa ácida total: 19,0 UI/l (valor normal: 0,9-9 UI/l). Actividad de b-glucosidasa en leucocitos, deficiente. Genotipo: N370S/F213I. No refiere ancestros judío ashkenazi.

### Caso 3

B.S., paciente de sexo femenino que a los 31 años consultó por sangrado menstrual prolongado. En ese momento: hematocrito 10% (valor normal: 40%-52%), plaquetas 25.000 (valor normal: 150.000-450.000/mm<sup>3</sup>). Mielograma: elementos histiocitarios cuya morfología es la propia de las células de Gaucher. No se apreciaron visceromegalias clínicamente. Ecografía de abdomen: leve hepatomegalia. Fosfatasa ácida total: 5,7 U/l (valores de referencia: hasta 7,4 U/l). Actividad de b-glucosidasa en leucocitos, deficiente. Genotipo: N370S/N370S. No refiere ancestros judío ashkenazi.

### Discusión

La presentación clínica clásica de la EG I es con visceromegalias, esplenomegalia o hepatomegalia con anemia, o ambas, y plaquetopenia, como en los tres casos clínicos del presente trabajo (tabla 1). Con respecto a la esplenomegalia, es generalmente el signo de presentación y la

misma se objetiva en todos los pacientes sintomáticos, excepto aquellos de muy leve severidad como en el caso 3<sup>(1)</sup>. Esta paciente tiene, además, la particularidad de que su presentación fue con sangrado prolongado, cuya causa más común en esta enfermedad es la trombocitopenia por secuestro esplénico<sup>(1)</sup>, que no sería planteable en esta paciente ya que no tiene esplenomegalia. Posiblemente la plaquetopenia y anemia de la paciente estén relacionadas a la sustitución medular por las células de Gaucher, mecanismo que se postula para la citopenia en la EG I luego de la esplenectomía<sup>(1)</sup>.

Se estima que las complicaciones óseas en la EG I se ve en 80% de los casos<sup>(11)</sup>. Las mismas van desde osteopenia asintomática a osteonecrosis, sobre todo de hombro y cadera con enfermedad degenerativa articular secundaria<sup>(1,11)</sup>. En alguna serie se ha visto que si bien el dolor óseo y las fracturas son poco frecuentes como síntoma de presentación, el compromiso óseo puede ser la mayor causa de morbilidad a largo plazo, incidiendo en la calidad de vida del enfermo<sup>(4,12,13)</sup>. Desde el punto de vista clínico, la problemática esquelética ha sido lo más invalidante para el caso 1. Parecería haber un mayor deterioro óseo en pacientes con esplenectomía lo que se interpreta como debido a un aumento del sustrato no degradado a nivel del hueso<sup>(11)</sup>. No sería entonces improbable que el caso 2, el único esplenectomizado, con el tiempo instale deterioro óseo clínicamente significativo.

Manifestación de piel en forma de pigmentación difusa amarillada o amarillenta así como manchas en la córnea han sido descriptas<sup>(1)</sup> y no fueron detectadas en los casos presentados.

El embarazo no está contraindicado para las mujeres con EG I, pero incluso formas leves pueden presentar exacerbación de la enfermedad durante la gestación<sup>(14)</sup>.

En cuanto al diagnóstico, en los tres pacientes fue el análisis histológico de médula ósea con el hallazgo de células tesaurosómicas características, lo que orientó el

**Tabla 1.** Clínica comparativa y genotipo

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad de inicio	21 años	23 años	31 años
Esplenomegalia	+	+	-
Hepatomegalia	-	+	+
Anemia	+	+	+
Plaquetopenia	+	+	+
Síntomas óseos	+	-	-
Ancestros judío ashkenazi	-	-	-
Genotipo	N370S/L444P	N370S/F213I	N370S/N370S

+: presente; -: ausente

mismo, el cual fue posteriormente confirmado con el estudio de la actividad de la enzima GBA en leucocitos de sangre periférica (figura 1). Si bien demostrar la presencia de las células de Gaucher ha sido el método tradicional para afirmar el diagnóstico, actualmente se sugiere que ante la sospecha de EG I se evalúe la actividad de la enzima GBA, por ser un método más específico, confiable y menos agresivo<sup>(6,9,12)</sup>. El diagnóstico histológico se justificaría solamente cuando la enfermedad no ha sido sospechada con anterioridad, pero no es suficiente puesto que células tesaurosomáticas “seudo-Gaucher o de tipo Gaucher” pueden verse en médula ósea en otras afecciones<sup>(15)</sup>. Hay algunas enzimas plasmáticas que están aumentadas en esta enfermedad y que pueden ser útiles para el diagnóstico, pero que tampoco son específicas, se trata de: quitotrioxidasa, enzima convertidora de angiotensina, y fosfatasa ácida<sup>(2)</sup>. Solamente esta última enzima fue evaluada en nuestros tres pacientes y su resultado fue elevado en los dos primeros y normal en el caso 3.

Con respecto a los estudios moleculares, se estima que la mutación más frecuente del gen de la GBA es la N370S, considerada como la causa de la alta incidencia de EG en la población judía ashkenazi<sup>(10,16)</sup>. Dicha mutación está presente en los tres casos reportados (tabla 1). Los cuatro genotipos más frecuentes en pacientes con EG I, son: N370S/?, N370S/N370S, N370S/L444P y N370S/84GG<sup>(4)</sup>. La presencia de N370S en ambos alelos (homocigota), se asocia con una forma leve de la EG I que en muchos casos permanece asintomática<sup>(2)</sup>. La paciente del caso 3 es homocigota para esa mutación, lo cual permitiría un pronóstico sin compromiso neurológico primario y una forma leve de la enfermedad. Sin embargo, ha sido publicado un caso de EG I con genotipo N370S/N370S y enfermedad de Parkinson<sup>(17)</sup>, por lo cual el asesoramiento respecto a ausencia de compromiso neurológico (correlación genotipo-fenotipo) debe realizarse muy cuidadosamente en estas situaciones, especialmente cuando el diagnóstico es precoz. Por otro lado, la mutación L444P en situación de homocigocidad está asociada con inicio precoz de los síntomas, en edad pediátrica y con compromiso neurológico<sup>(1,10)</sup>.

Con respecto al asesoramiento genético todos los hijos de un enfermo serán portadores, salvo en el caso de que su cónyuge sea portador, situación en la cual hay elevado riesgo de hijos enfermos (50%) y portadores (50%). Las técnicas moleculares permiten la identificación de portadores heterocigotos en forma preconcepcional (cónyuge de un enfermo) así como en familiares del mismo. El diagnóstico prenatal es posible ya sea mediante estudio de actividad enzimática en vellosidad corial o en cultivo de líquido amniótico como mediante estudio molecular.

Desde una perspectiva terapéutica, la morbilidad de la EG I puede mitigarse con medidas médicas o quirúrgicas

de acuerdo con problemas específicos: esplenectomía ante severa trombocitopenia o compromiso cardiorrespiratorio mecánico<sup>(2)</sup>; reemplazo articular; administración de bifosfonatos que mejoran la densidad ósea, pudiendo aliviar el dolor<sup>(11)</sup>. El tratamiento que puede corregir la causa primaria de la enfermedad es la administración de la enzima deficiente. Esto puede lograrse con trasplante de médula ósea, terapia que tiene aún elevada morbilidad y mortalidad, pero que de ser efectiva implica curación<sup>(1)</sup>, o mediante TRE, cuyos resultados son muy alentadores. La EG I fue la primera enfermedad de almacenamiento lisosomal para la cual se desarrolló TRE con trabajos que demuestran respuesta clínica favorable desde principios de la década de 1990<sup>(18)</sup>. La TRE constituye un ejemplo de las nuevas terapéuticas genéticas y consiste en la administración intravenosa de la enzima deficiente obtenida por tecnología de ADN recombinante en cultivo de tejido. La misma es bien tolerada y eficaz. La TRE es capaz de revertir el sustrato acumulado durante años. Previene o mejora las manifestaciones progresivas asociadas a la enfermedad, como son: anemia, trombocitopenia, visceromegalia y dolores óseos<sup>(9)</sup>. El paciente del caso 1 recibió TRE por tres meses, tiempo insuficiente para poder evaluar efectos sobre la enfermedad, igualmente cabe comentar que no se objetivaron efectos adversos. Han sido publicadas recomendaciones actuales para la evaluación y el seguimiento de pacientes adultos con EG I tratados y no tratados<sup>(3)</sup>.

## Conclusiones

Si bien la EG I es un raro desorden genético, con la presentación de estos tres casos se destaca la importancia de tener presente esta enfermedad ante un paciente con visceromegalias y citopenia, especialmente plaquetopenia y anemia. Su diagnóstico permite un control estrecho del paciente a fin de valorar la progresividad de la afección, efectuar terapia sintomática y posiblemente en el futuro acceder a la TRE en nuestro país en los casos indicados.

## Agradecimientos

Mucho agradecemos a las doctoras Amparo Chabás y Laura Gort por su importante colaboración en la definición molecular de los tres pacientes. A la doctora Chabás agradecemos, además, sus comentarios del manuscrito.

## Summary

Type 1 Gaucher disease is an inherited autosomal recessive disorder, determined by a deficiency of the acid  $\beta$ -glucosidase enzyme and macrophage lysosomal storage of glucosylceramide. Common symptoms are visceromegaly, bleeding, anemia and bone pain; there is no central ner-

vous system commitment.

It could appear in childhood or adulthood and might be asymptomatic. Many mutations have been detected. It has symptomatic and specific treatment.

The presentation includes three non-relative cases in which the disease appeared during adulthood; clinical, biochemical, molecular and treatment aspects are analyzed. The importance of diagnosis is highlighted.

## Résumé

La maladie de Gaucher type I est une maladie à transmission autosomique récessive due à un déficit en une enzyme  $\beta$ -glucosidase et dépôt progressif de glucosylcéramide dans les lisosomes de cellules macrophagiques. Il n'y a pas d'engagement primaire du système nerveux central, les symptômes les plus courants étant les viscéromégalies, le saignement, l'anémie et les douleurs des os. Elle peut se présenter autant chez l'enfant que chez l'adulte majeur, ou rester asymptomatique. De nombreuses mutations ont été identifiées, quelques-unes très fréquentes. Elle a un traitement symptomatique et spécifique. On présente ici 3 cas chez des adultes n'ayant aucune relation familiale ni de parents consanguins. On analyse des aspects cliniques, biochimiques, moléculaires et de traitement. On signale l'importance du diagnostic de cette maladie génétique qui a des lignes de suivi et de traitement spécifiques.

## Bibliografía

1. **Beutler E, Grabowsky G.** Gaucher Disease. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3635-68, Vol III.
2. **Beutler E.** Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1991; 325(19): 1354-60.
3. **Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al.** Gaucher disease type I: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5): 15-22.
4. **Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al.** The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160(18): 2835-43.
5. **Charrow J, Esplin JA, Gribbe TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al.** Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158(16): 1754-60.
6. **National Institute of Health Technology Assessment Conference Statements.** Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275(7): 548-53.
7. **Amato D, Stachiw T, Clarke JT, Rivard GE.** Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27(5): 659-69.
8. **Sidransky E, Tayebi N, Ginns EI.** Diagnosing Gaucher disease. Early recognition, implications for treatment and genetics counseling. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34(7): 365-71.
9. **Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al.** Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113(2): 112-9.
10. **Balicki D, Beutler E.** Gaucher Disease. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74(6): 305-23.
11. **Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H.** Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2): 175-80.
12. **Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al.** Gaucher disease: clinical, laboratory, radiology and genetics features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71(6): 337-53.
13. **Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B.** Skeletal aspect of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75(Suppl 1):A2-12.
14. **Zlotogora J, Sagi M, Zeigler M, Bach G.** Gaucher disease type I and pregnancy. *Am J Med Genet* 1989; 32(4): 475-7.
15. **Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S.** Pseudo-Gaucher cells in bone marrow of patients with centricity nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1996; 81(3): 282-3.
16. **Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E.** High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among the Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991; 49(4): 855-9.
17. **Varkonyi J, Rosenbaum H, Baumann N, MacKenzie JJ, Simon Z, Aharon-Peretz J, et al.** Gaucher disease associated with parkinsonism: four further case reports. *Am J Med Genet A* 2003; 116(4): 348-51.
18. **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(21):1464-70.