

Enfermedad de Gaucher: de la literatura a la práctica.

Dra. Myrna de Fátima Freyre Veloz.
Pediatra. Hospital Dr. Francisco De Icaza Bustamante
Dra. Juliana Melissa Santana Torres.
Posgradista R3 Pediatría. Universidad Católica Santiago de Guayaquil
Dr. Christian Daniel Montoya Mateo.
Posgradista R3 Pediatría. Universidad Católica Santiago de Guayaquil

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética autosómica recesiva, poco frecuente, causada por la mutación GBA1 que produciendo la deficiencia de la enzima lisosomal llamada glucocerebrosidasa, que conduce a la acumulación de su sustrato (glucosilceramida) en los macrófagos lisosomales. Afecta aproximadamente a 1 de cada 50 000 a 1 de cada 100 000 personas en la población general, sin una preferencia étnica.

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 fiebre, conocido como crisis óseas que afecta hasta un 40% de los pacientes, la osteoporosis, osteopenia e infartos óseos, además produce una deformación ósea. 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 pulmonar.

El tratamiento de esta enfermedad tiene algunas opciones entre ellas la terapia de reemplazo enzimático o la terapia de

reducción de sustrato, 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 trombocitopenia.

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.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad de Gaucher, glucocerebrosidasa, terapia de reemplazo enzimático.

ABSTRACT

Gaucher disease is a rare autosomal recessive genetic disease caused by the GBA1 mutation leading to deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, which leads to accumulation of its substrate (glucosylceramide) in lysosomal macrophages. It affects approximately 1 in

50 000 to 1 in 100 000 people in the general population, without an ethnic preference.

The symptomatology affecting these patients is very variable, the most common are osteomuscular, with the presence of intense bone pain, which can cause leukocytosis and fever, known as bone crises affecting up to 40% of patients, osteoporosis, osteopenia and bone infarcts, and bone deformation. At the pulmonary level, interstitial disease is associated with severe pulmonary hypertension, which can cause opacities at the radiographic level and be associated with pulmonary edema.

Treatment of this disease has some options including enzyme replacement therapy or substrate reduction therapy; however, such treatment is difficult to access especially in developing countries, there is symptomatic treatment which includes procedures such as splenectomy and specific treatment for thrombocytopenia.

Clinically, most patients benefit greatly from enzyme replacement therapy. However, it should be noted that pulmonary function or radiological findings usually do not normalize, despite correction of hematologic parameters and reduction in organ volumes following therapy.

KEY WORDS: Gaucher disease, glucocerebrosidase, enzyme replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética autosómica recesiva, poco frecuente, causada por la mutación GBA1 que produciendo la deficiencia de la enzima lisosomal llamada glucocerebrosidasa, que conduce a la

acumulación de su sustrato (glucosilceramida) en los macrófagos lisosomales (1). Afecta aproximadamente a 1 de cada 50 000 a 1 de cada 100 000 personas en la población general, sin una preferencia étnica (2).

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 central. (3)

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. (4)

Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I 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. (5)

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 fiebre, conocido como crisis óseas que afecta hasta un 40% de los pacientes, la osteoporosis, osteopenia e infartos óseos, además produce una deformación ósea. 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 pulmonar. (6)

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 la hepatoesplenomegalia. (5) 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. (7)

Los síntomas neurológicos que se han descrito en el fenotipo III son de peor pronóstico ya que conlleva a pérdida total de autonomía, éstos son ataxia, movimientos sacádicos alterados, convulsiones, además otros síntomas sistémicos como infiltración a nivel de válvulas cardíacas a medida que aumentan las complicaciones disminuyen la sobrevida de dichos pacientes. (8)

El diagnóstico puede ser un desafío debido a la variabilidad de fenotipo de la enfermedad, lo que dificulta el pesquisaraje 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. El diagnóstico definitivo se realiza mediante un ensayo enzimático para detectar β -glucocerebrosidasa con rangos alterados (normal: 2,1-5,3 umol/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 3. (9)

El tratamiento de esta enfermedad tiene algunas opciones entre ellas la terapia de

reemplazo enzimático o la terapia de reducción de sustrato, 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 trombocitopenia. 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. 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. (10)

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. 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 cada 15 días. (11)

El uso de esta terapia disminuye la necesidad de realizar esplenectomía. A pesar de que se encuentra probados lo 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 terapéuticas. Otras opciones de tratamiento se están investigando como el trasplante de médula ósea, mismo que si ha demostrado regresión de sintomatología, sin embargo,

todavía hay estudios controversiales sobre la seguridad de su uso. (12)

FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones en el gen GBA1 provocan una marcada disminución de la actividad de la glucocerebrosidasa (GCasa), dando como consecuencia la acumulación del sustrato GCasa, glucosilceramida (GlcCer), en los macrófagos, lo que induce su transformación en células de Gaucher. Bajo el microscopio óptico, las células de Gaucher suelen estar agrandadas, con núcleos excéntricos y cromatina y citoplasma condensados con una apariencia heterogénea de "papel de seda arrugado". Las células de Gaucher se infiltran principalmente en la médula ósea, el bazo y el hígado, pero también se infiltran en otros órganos y se consideran los principales factores protagonistas de los síntomas de la enfermedad. La acumulación de GlcCer en las células de Gaucher se considera el primer paso hacia la afectación ósea, lo que lleva a la compresión vascular que es la fuente de las complicaciones necróticas. Los mecanismos fisiopatológicos de la afectación neurológica aún no están del todo claros (13).

JUSTIFICACIÓN

Al tratarse de una enfermedad poco frecuente existen muchas revisiones bibliográficas en la que se caracteriza la enfermedad, pero hay poca información disponible sobre la evolución de la enfermedad a manera de casuística. Por lo que exponemos la experiencia del diagnóstico y tratamiento en un hospital de especialidades de la ciudad de Guayaquil, Ecuador.

MATERIALES Y METODOS

Se trata de la revisión de tres casos clínicos tratados en el Hospital del Niño "Dr.

Francisco de Icaza Bustamante" de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, desde su diagnóstico hasta la actualidad.

CASO 1

Paciente femenina de 9 años diagnosticada al año 8 meses de edad, derivada desde otro hospital para tratamiento integral en nuestra institución, producto de la tercera gesta de padres consanguíneos, obtenida a las 38 por cesárea, sin antecedentes familiares relevantes, llama la atención retraso psicomotriz. Presenta cuadro clínico de 6 meses de evolución caracterizado por irritabilidad, fiebre intermitente y distensión abdominal, acude a varios centros de salud donde realizan estudios complementarios tales como aspirado de médula ósea con hallazgos sugestivos de enfermedad de Gaucher, se complementa con beta glucosidasa resultando positiva. Al examen físico hepatoesplenomegalia. Catalogada como Enfermedad de Gaucher tipo I inicia tratamiento con Imiglucerasa 60 UI/kg/dosis con administración quincenal desde marzo 2015 hasta mayo 2021, sin embargo, por déficit institucional no pudo continuar con su tratamiento hasta julio del 2022 que reinicia a la dosis y frecuencia establecida previamente. Obtuvo respuesta de anemia 24 meses posterior al inicio de tratamiento, reducción del 20% de hepatomegalia y 30% de esplenomegalia. Mostrando como resultado aumento de su hepatoesplenomegalia y dolor óseo en tórax posterior. Como parte de sus evaluaciones por las especialidades se encuentra en seguimiento periódico especialmente por el servicio de Nefrología por hidronefrosis izquierda sin reflujo vesicoureteral, con función renal conservada. Urología por litiasis renal izquierda. En la actualidad paciente recibiendo terapia de reemplazo enzimático, asintomática que muestra únicamente gran hepatoesplenomegalia.

CASO 2

Paciente masculino de 14 años diagnosticado al año 6 meses de edad, derivado desde otro hospital para tratamiento integral en nuestra institución, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos, obtenido a término por parto vaginal, sin antecedentes familiares relevantes, en su neurodesarrollo con retraso psicomotriz. Presenta cuadro clínico de 4 meses de evolución caracterizado por palidez generalizada, distensión abdominal a expensas de esplenomegalia midiendo 13 cm y dolor óseo generalizado acude a varios centros de salud donde realizan estudios complementarios tales como aspirado de médula ósea con hallazgos sugestivos de enfermedad de Gaucher, se complementa con beta glucosidasa y quitotriosidasa resultando ambas positivas. Catalogado como Enfermedad de Gaucher tipo I hasta septiembre 2016, luego de la revisión de caso con equipo multidisciplinario y asesoramiento por experto internacional fue clasificado como Enfermedad de Gaucher tipo III por el componente neuropático, no siendo necesario incrementar la dosis de su medicación ya que inicia tratamiento con Imiglucerasa 60 UI/kg/dosis con administración quincenal desde año 2009 hasta julio 2015, por déficit institucional no recibió tratamiento los meses de agosto 2015, abril y mayo 2018, mayo 2021 hasta julio 2022 (14 meses) para reiniciar luego. Obtuvo respuesta a los 24 meses posterior al inicio de tratamiento, reducción del 30% de hepatomegalia y 20% de esplenomegalia. Sin embargo, debido a las intermitencias en su tratamiento, ha cursado con complicaciones como fractura en la diáfisis del humero derecho e hipoacusia neurosensorial. Al momento paciente asintomático recibiendo terapia de reemplazo enzimático con normalidad.

CASO 3

Paciente femenina de 12 años diagnosticada a los dos años, derivada desde otro hospital para tratamiento integral en nuestra institución, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos, obtenido a las 38 semanas de gestación por cesárea, posee padre y hermana fallecidos por Enfermedad de Gaucher a los 25 y 4 años respectivamente. Presenta cuadro clínico que inicia a los 3 meses de vida caracterizado por distensión abdominal, acude a varios centros de salud donde realizan estudios complementarios tales como ecografía abdominal llamándola atención la gran hepatoesplenomegalia, luego realizan aspirado de médula ósea con hallazgos sugestivos de enfermedad de Gaucher, se complementa con beta glucosidasa resultando positiva. Catalogada como Enfermedad de Gaucher tipo I hasta septiembre 2016, ante el comportamiento clínico de la paciente el caso fue presentado a experto internacional por lo que cambia a Enfermedad de Gaucher tipo III debido a la infiltración con Gaucheromas viscerales y osteopenia severa generalizada. Recibió tratamiento con Imiglucerasa 60 UI/kg/dosis con administración quincenal desde noviembre 2011 hasta enero 2013 quedando sin medicación por 15 meses reiniciando la medicación por 12 meses más, sin embargo, por déficit institucional no pudo continuar con su tratamiento en julio 2015, mayo 2016, abril y mayo 2018, con tratamiento esporádico desde octubre 2021 hasta julio del 2022. No obtuvo respuesta de anemia a los 60 meses de tratamiento, reducción del 20% de hepatomegalia y 30% de esplenomegalia. Paciente con mala evolución clínica con múltiples complicaciones infecciosas debido a citopenias, así como múltiples fracturas debido a osteopenia con pérdida de la deambulacion a los 7 años. Paciente fallece por insuficiencia respiratoria, con negativa de los familiares del manejo

avanzado de la vía aérea, así como a las maniobras de reanimación.

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) está caracterizada por su polimorfismo clínico, lo cual llega a dificultar su diagnóstico, lo cual representa todo un reto para países como el nuestro donde el acceso a las herramientas diagnósticas se encuentran bastante limitadas, lo que podría incurrir en un diagnóstico tardío. Desde el punto de vista clínico alrededor del 10% de los pacientes pueden ser asintomáticos, llegándose a detectar la enfermedad cuando se realiza el estudio familiar. La presentación a una edad precoz puede representar una progresión de la enfermedad de manera más rápida, tal como lo hemos visto en los tres casos que han sido expuestos en esta revisión, uno de los cuales incluso tuvo un desenlace fatal. Por tanto, la EG de tipo 1, que inicia en edad pediátrica puede representar una enfermedad más agresiva que la EG de tipo 1 de inicio en adultos, y requiere la consideración de un tratamiento rápido de los síntomas.

Antes de la introducción de la terapia de reemplazo enzimática (TRE), la mayoría de los pacientes sólo recibían tratamientos paliativos para aliviar las manifestaciones multisistémicas de la enfermedad, incluidas las óseas, por lo que la aprobación de este tratamiento supuso un cambio radical en la evolución natural de la enfermedad y así evitar el desarrollo de asociaciones patológicas.

Es importante tener en cuenta que los diversos aspectos de la enfermedad de Gaucher no responden a la TRE a la misma velocidad o en la misma medida, más aún si se ponen en consideración las intermitencias en el tratamiento como sucedió con nuestros pacientes. La literatura indica que la dosis inicial de la TRE debe basarse en la

gravidad de la patología, definiendo si son pacientes de alto o bajo riesgo, y en su progresión, a partir de la evaluación clínica, de laboratorio y radiológica, y de la calidad de vida. Los posteriores ajustes de dosis deberán hacerse de forma individual, y se podrá aumentar o disminuir según el logro de las metas terapéuticas evaluadas en la monitorización de cada paciente.

Vemos que nuestros pacientes iniciaron a dosis estándar sin mayores modificaciones en su dosificación, pudiendo ser éste también uno de los factores que contribuye una mejoría parcial de las manifestaciones sistémicas, ya que en todos los casos mostraron una reducción de la hepatoesplenomegalia, sin embargo, esta mejora no alcanzó ni el 50% de reducción, si se compara con el inicio de la enfermedad, por lo que hubo un buen control de los síntomas, pero con la persistencia de las complicaciones.

RECOMENDACIONES

De este documento se rescata la importancia de establecer una sospecha clínica en los periodos iniciales de la enfermedad para poder establecer un diagnóstico precoz y oportuno para poder iniciar la terapia de reemplazo enzimático lo antes posible, a las dosis adecuadas, sin intermitencias en el tratamiento y cambiar así la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Y Nguyen JSNB. Rev Med Interne. [Online].; 2019.. Disponible en: DOI: 10.1016/j.revmed.2018.11.012.
2. Sam E. Gary ERAMES. Expert Rev Endocrinol Metab. [Online].; 2018.. Disponible en: doi: 10.1080/17446651.2018.1445524.

3. Andrade-Campos M APIPA. Orphanet J Rare Dis. [Online].; 2017.. Disponible en: doi: 10.1186/s13023-017-0627-z.
4. Roshan Lal T SE. El espectro de manifestaciones neurológicas asociadas con la enfermedad de Gaucher. [Online].; 2017.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih>.
5. Machaczka M LRKM. Treatment of multiple myeloma in patients with Gaucher disease. [Online].; 2019.. Disponible en: doi: 10.1002/ajh.21492.
6. www.salud.gob.ec. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo 1. [Online].; 2013.. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/EDI-TOGRAN-Guia-degaucher-29-2-141.pdf>.
7. Nascimbeni F CESAM. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease. [Online].; 2018.. Disponible en: doi: 10.1016/j.ymgme.2018.08.004.
8. Stirnemann J BNCFS. Int J Mol Sci. [Online].; 2018.. Disponible en: doi: 10.3390/ijms18020441.
9. Gary SE RESASE. Expert Rev Endocrinol Metab. [Online].; 2018.. Disponible en: doi: 10.1080/17446651.2018.1445524.
10. Somaraju UR TK. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. [Online].; 2017.. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006974.pub4>.
11. Nascimbeni F CEDSAMBSDSS-VCMF. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease. [Online].; 2018.. Disponible en: doi: 10.1016/j.ymgme.2018.08.004.
12. Somaraju UR TK. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. [Online].; 2017.. Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD006974.
13. col. Sy. Int. J. Mol.. [Online].; 2017.. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>.
14. Machaczka M1 LFKGB. Recurrent pulmonary aspergillosis and mycobacterial infection in an unsplenectomized patient with type 1 Gaucher disease. [Online].; 2017.. Disponible en: doi: 10.3109/03009734.2013.857373.