

Enfermedad de Gaucher*

Yris Guzmán, Yurilu González, Haylen Marín

Resumen

Las enfermedades por depósito, representan un amplio espectro clínico de enfermedades. Una de las más frecuentes es la enfermedad de Gaucher, cuyo defecto primordial radica en el almacenamiento de glucosilceramida. Su prevalencia es 1/100.000 habitantes en países del Medio Oriente. En Suramérica es tan infrecuente que no se cuenta con estadísticas claras. Presentamos un paciente de 21 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, quien inicia clínica 6 meses previos a su ingreso caracterizado por dolor en hipocondrio derecho, difuso, de moderada intensidad, intermitente, con periodos de acalmia de hasta 10 días, acompañado de náuseas, astenia, hiporexia y adinamia. Durante su hospitalización se realizan estudios de imagen que muestran hepatoesplenomegalia (homogénea) y en el laboratorio se encontraron transaminasas elevadas, anemia persistente y niveles de glucemia variables. Se realizan biopsias hepática y de medula ósea, compatibles con enfermedad por depósito tipo Gaucher. Esta enfermedad es poco conocida en nuestro país, siendo la de mayor incidencia la enfermedad de Fabry. Se debe considerar la coexistencia con otras enfermedades metabólicas como diabetes tipo 1, que pudieran condicionar su aparición.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher; Hepatomegalia; Diabetes mellitus.

Gaucher's disease

Yris Guzmán, Yurilu González, Haylen Marín

Abstract

Storage diseases represent a broad clinical spectrum. Gaucher's disease, in which the primary defect lies in the storage of glucosylceramide has a prevalence of 1/100.000 in countries of the Middle East. In South America this disease is so infrequent, that there is no clear information about the prevalence. We present the case a 21-year old patient, with diabetes mellitus type 1 and a history of intermittent abdominal pain in the right hypochondrium, moderate intensity, nausea, asthenia, and hyporexia. The image studies showed homogeneous hepatosplenomegaly. The laboratory workup reported elevated transaminases, persistent anemia and fluctuating blood glucose levels. Hepatic and bone marrow biopsies were compatible with Gaucher type III disease. This disease is little known in our country, were Fabry's disease is more common. Coexistence with other metabolic diseases such as diabetes should be considered.

Key words: Gaucher's disease; hepatomegaly; diabetes.

Introducción

Las enfermedades por depósito, representan un amplio espectro clínico de enfermedades caracterizado por el acúmulo anómalo de alguna sustancia en el interior celular. De éstas una de las más frecuentes es la enfermedad de Gaucher, cuyo defecto primordial radica en el almacenamiento de glucosilceramida. Su prevalencia es 1/100.000 habitantes en

* Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar "Dr Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

países del Medio Oriente. En Suramérica es tan infrecuente, que no se cuenta con estadísticas claras⁽¹⁾.

La enfermedad es el resultado de una mutación autosómica recesiva en el gen que codifica la síntesis de la enzima lisosomal b-glucosidasa ácida (β -GA)⁽²⁾. El defecto genético se localiza en el cromosoma 1 región q2.1. La deficiencia enzimática produce la acumulación de la glucosilceramida en los lisosomas del sistema monocito-macrófago llevando a la acumulación de glucocerebrósidos en médula ósea, bazo, hígado, pulmones y en cerebro en algunos pacientes, causando daño celular y disfunción orgánica. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, pues dependen del defecto subyacente, así como de la edad de presentación, siendo más frecuente, en la infancia.

Caso clínico

Paciente masculino de 21 años de edad quien presenta 6 meses previo a su ingreso dolor abdominal de aparición insidiosa, en hipocondrio derecho, moderada intensidad, tipo cólico, con irradiación difusa, sin atenuantes ni exacerbantes, intermitente, con periodos de acalmia de hasta 10 días; acompañado de náuseas, astenia e hiporexia. Como historia médica, Diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 7 años de edad, en tratamiento con insulina glargina basal e insulina aspart; varios episodios de cetoacidosis diabética. Había sido hospitalizado 6 meses antes por infección por Rickettsia tratada con doxiciclina. Niega anemia o patologías hematológicas. Hábito tabáquico desde los 19 años hasta la actualidad con promedio de 1 paquete/año. Hábito alcohólico ocasional sin llegar a la embriaguez. Ocupación: soldado. Examen funcional: Refiere pérdida de peso de 5 kg en 2 meses. Niega dolores óseos o artralgias. Refiere parestesias en miembros superiores desde hace 2 meses sin alteración de la fuerza muscular. Niega convulsiones, temblor, parálisis o disminución de fuerza muscular. Al examen físico: condiciones clínicas estables, IMC: 25,4; palidez cutáneo-mucosa, abdomen globoso, hepatomegalia dolorosa con esplenomegalia Boyd 1, prueba de monofilamento positiva, ROT II/IV, FM 5/5, nervios craneales indemnes,

fondo de ojo sin alteraciones. Los exámenes de laboratorio mostraron anemia (crónica, 10gr/dl), glucemia variable (hipo e hiperglicemia alternantes, con valores entre 40 mg/dl y 270 mg/dl) y elevación de aminotransferasas en niveles entre 220-270 mg/dl. El ultrasonido abdominal reporta hepato-esplenomegalia homogénea, riñón izquierdo con estenosis ureteropielocalicial (**ver tabla 1**). El estudio endoscópico gástrico mostró enfermedad por reflujo gastroesofágico grado "C", hernia hiatal grado III, gastritis antral leve y duodenitis parasitaria crónica moderada. La electromiografía reportó polineuropatía desmielinizante axonal difusa, con resonancia magnética cerebral normal.

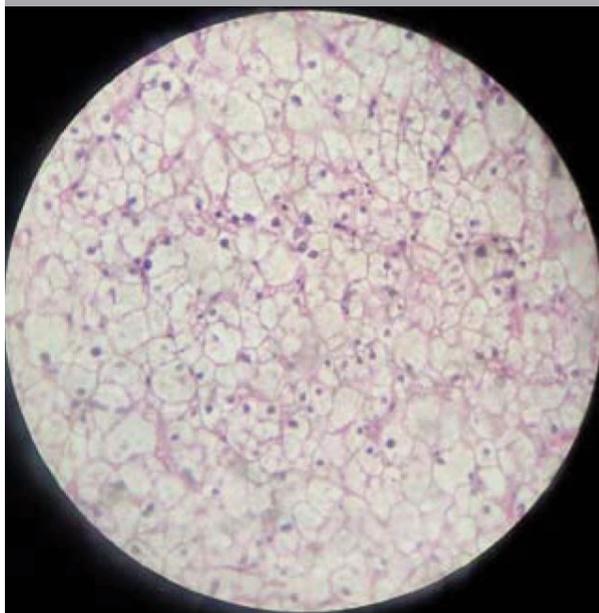
Tabla 1. Exámenes de laboratorio

HEMOGLOBINA (g/dl)	10,2	GLUCOSA (mg/dl)	197
HEMATOCRITO (%)	30,6	BUN mg/dl)	10
VCM (fl)	92,6	CREATININA (mg/dl)	0,55
HCM (pg)	30,4	TGO	271
PLT (uL)	237000	TGP	226
LEUCOCITOS (uL)	5700	PROTEINAS TOTALES	6
SEGMENTADOS (%)	32,7	ALBUMINA	3,5
LINFOCITOS (%)	57,6	GLOBULINA	2,5
EOSINÓFILOS (%)	2,0	RELACION	1,4
BASOFILOS (%)	0,7	BILIRRUBINA TOTAL	0,24
MONOCITOS (%)	7	DIRECTA	0,03
VSG	11	INDIRECTA	0,21
VDRL	NO REACT	ACIDO ÚRICO	3,8
HIV	NEG	COLESTEROL	196
ALFAFETOPROTEINA (0-9)	1,5	HDL	24
CEA (0-3)	2,1	LDL	92,4
PSA TOTAL	0,1	VLDL	79,4
PSA LIBRE	0,04	TRIGLICÉRIDOS	397
RELACIÓN %	40	FÓSFORO	3,5
HEMOCULTIVO	NEG	CALCIO	8,9
COPROCULTIVO	NEG	SODIO	140
UROCULTIVO	NEG	POTASIO	4,2
GOTA GRUESA	NEG	COLORO	103
ANTÍGENOS FEBRILES	NEG	PCR	0,1

ENFERMEDAD DE GAUCHER

La biopsia hepática (**ver Foto 1**) mostró: parénquima hepático alterado con pérdida de la arquitectura lobulillar y trabecular dado por la presencia de hepatocitos balonados con microvesículas, citoplasma claro y granular. Se observan 3 espacios porta con integridad de la trabecular limitante; ambas compatibles con enfermedad por depósito tipo Gaucher. Con estos resultados clínicos, analíticos y radiológicos, se diagnosticó enfermedad de Gaucher tipo III con afectación neurológica. Biopsia de médula ósea.

Foto 1.



Discusión

A pesar de la poca incidencia de este tipo de entidades en nuestro país, se debe considerar como una manifestación precoz de una enfermedad secundaria en pacientes con diabetes tipo 1⁽²⁾.

La enfermedad de Gaucher es una de las enfermedades por depósito más ampliamente estudiada, sin embargo, aún ha sido muy difícil esclarecer cuales son las variaciones fenotipo – genéticas que condicionan su aparición o bien su progresión hacia cualquiera de sus subtipos⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy variadas, pues dependen del defecto subyacente. Si bien la base en común de todos es la defi-

ciencia de la enzima glucosilceramida, cada una de sus variaciones tiene características particulares⁽⁴⁾.

- Tipo I (no neuropática): es la forma más prevalente en la infancia o en la edad adulta; por lo general cursa de forma asintomática, aunque tiene variaciones letales. Su característica particular es que no afecta al cerebro o al sistema nervioso central (SNC). Existe infiltración no uniforme de la médula ósea.
- Tipo II (neuropática aguda): es agresiva y menos frecuente. Alta mortalidad en lactantes. Se caracteriza por crisis dolorosas principalmente óseas, con citopenias periféricas y compromiso variable sobre el SNC.
- Tipo III: es una forma progresiva, dada por la combinación de lesión visceral masiva (parecida a la tipo 1) y afección del SNC progresiva (demencia, convulsiones, retraso mental y neuropatía periférica de características desmielinizantes)

Es importante destacar que todas las variantes tienen una correlación elevada con cualquier tipo de cáncer, siendo los más frecuentes leucemias y linfomas⁽⁵⁾.

En cuanto al diagnóstico, se hace principalmente por los hallazgos histológicos de las células de Gaucher, tanto en biopsias de médula ósea como del sistema retículo endotelial⁽⁶⁾. Otra forma es cuantificar la actividad de la enzima glucocerebrosidasa beta, en lo cual se objetiviza una actividad por debajo del 10%. Sin embargo, este método no se considera del todo efectivo, en vista que los portadores, también presentan actividad disminuida de la enzima por lo que se hace difícil esclarecer el diagnóstico⁽⁶⁾. Otros exámenes complementarios son los niveles de fosfatasa ácida y de enzima convertidora de angiotensina, ya que ambas pueden estar elevadas en algunos casos⁽⁷⁾. Los estudios de imágenes, como la resonancia magnética cerebral e incluso de huesos largos como fémur, se hacen indispensables una vez que se establece el diagnóstico de enfermedad de Gaucher, ya que permite subclasificar la enfermedad y con ello obtener el

pronóstico así como identificar el estado del compromiso que tiene el paciente al momento del diagnóstico.

El tratamiento en la actualidad sigue siendo controversial y va desde medidas sintomáticas, como el uso de antiinflamatorios no esteroideos, distintos a la aspirina (pues ésta se asocia a coagulopatías en pacientes con Gaucher), combinado con reposo durante los periodos de crisis. Hay buenos resultados en el tratamiento con oxígeno en cámara hiperbárica, en pacientes que experimentan crisis óseas dolorosas. También se ha considerado la esplenectomía⁽⁶⁾.

Sin embargo, desde 1991, se considera que la primera línea de tratamiento es la terapia de sustitución enzimática que ha demostrado que enlentece la progresión de la enfermedad y mejora la expectativa de vida en estos pacientes⁽⁸⁻⁹⁾.

Opciones adicionales a considerar, son el uso de bifosfonato (sobre todo cuando el compromiso óseo se hace extenso) y el empleo de hierro como coadyuvante al control de la anemia⁽¹⁰⁾.

Conclusión

Pese a que en Venezuela la enfermedad por depósito tipo Gaucher no constituye una entidad prevalente, debe generar suspicacia en el clínico la presencia de organomegalias persistentes (una vez descartada causas infecciosas, entre otras), sobre todo en pacientes jóvenes, que coexistan con patologías como la diabetes tipo 1, dado que ésta se relaciona con una variedad de mutaciones genéticas y enfermedades por depósitos, pudiendo representar una manifestación precoz de cualquiera de estas condiciones.

Referencias

1. Harrison, Medicina Interna. Decimo 18 Edición, Editorial Mc Graw Hill, 2012.
2. Hughes Derralyn. Enzyme, substrate and myeloma in Gaucher Disease. American Journal of Hematology, 2009,10-16.
3. Alfonso P, Aznarez S, Giralt M, Pocovi M, Giraldo P. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. J Hum Genet. 2007; 52:391-6
4. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocovi M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. Med Clin (Barc) 2008; 131(5):175-9.
5. Taddei TH, Kacena KA, Yang R, Malhotra A. Et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk. American Journal of Hematology 2009;84
6. Drelichman G; Basack N; Fernández N et al. Consenso para la enfermedad de Gaucher: Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Hematología. 2013; 17: 25 - 60, 2013.
7. Towens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. Medicine (Baltimore) 1985; 64:310-322.
8. Neuman J, Bras J, Deas E, Sullivan S. et al . Mutaciones de Glucocerebrosidasa en Enfermedad de Parkinson Institute of Neurology, University College of London, Brain, Oxford University Press, March 2009.
9. Hughes Derralyn. Enzyme, substrate and myeloma in Gaucher Disease. American Journal of Hematology, 2009,10-16.
10. Mistry P, Weinreb N, Brady R, Grabowski G. Gaucher disease: Ressetting the Clinical and Scientific Agenda. 2015