

J.M. March Salas, E. Tuset Andújar<sup>1</sup>,  
V. Domingo Calvo, V. Vallés Noguero<sup>2</sup>,  
S. Nevot Falcó

*An Esp Pediatr 1998;49:516-518.*

### Introducción

La enfermedad de Gaucher es debida al déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCR), como consecuencia se produce el depósito del lípido glucocerebrosidase (GL1) en las células del sistema reticuloendotelial. Su presentación clínica es muy heterogénea e inespecífica por lo que su diagnóstico puede ser dificultoso. Actualmente el método diagnóstico se basa en la determinación de la actividad enzimática y en muchas ocasiones se sospecha por la identificación de células de Gaucher en la médula ósea<sup>(1)</sup>.

Se presenta el caso de una niña de 12 años diagnosticada de enfermedad de Gaucher tipo I a raíz de una esplenomegalia y dolores óseos en las extremidades inferiores. Se analizan los resultados obtenidos después de 18 meses de tratamiento mediante reemplazamiento enzimático con aglucerasa.

### Observación clínica

Niña de 12 años y 6 meses de edad, que ingresa para estudio de dolor e impotencia funcional de la extremidad inferior izquierda y pancitopenia moderada.

**Antecedentes familiares:** padre con déficit del factor V de la coagulación. Hermano de 16 años con retraso psicomotor y crisis epilépticas.

**Antecedentes personales:** historia desde los 9 años de dolores óseos en extremidades inferiores que limitan su actividad física. Anemia microcítica no controlada y retraso pondoestatural.

**Exploración física:** palidez de piel y de mucosas. Peso 28,5 kg y talla 135,5. ORL: normal. Tórax: auscultación normal. Tonos cardíacos normales. Abdomen blando y depresible. Esplenomegalia (7 cm), indolora que rebasa la línea media abdominal. Exploración coxofemoral izquierda con limitación en la abducción, adducción y flexión. Exploración renal normal.

**Exploraciones complementarias:** *hemograma:* Htes. 4,1X10<sup>12</sup>/L, Hb 106 g/L, Hto 0,30 L/L, VCM 74fL, HCM 25,4 pg, reticulocitos corregidos 0,9%, leucocitos 4,7X10<sup>9</sup>/L (72 S, 22 L, 1 E, 5 M), plaquetas 90X10<sup>9</sup>/L. *P. Coagulación:* AP 67%,

Hospital General de Manresa. Manresa (Barcelona).  
*Correspondencia:* Josep María March Salas. La Culla s/n.  
08240 MANRESA (Barcelona).  
*Recibido:* Octubre 1997  
*Aceptado:* Junio 1198

## Enfermedad de Gaucher: Valoración de la respuesta al tratamiento enzimático. A propósito de un caso



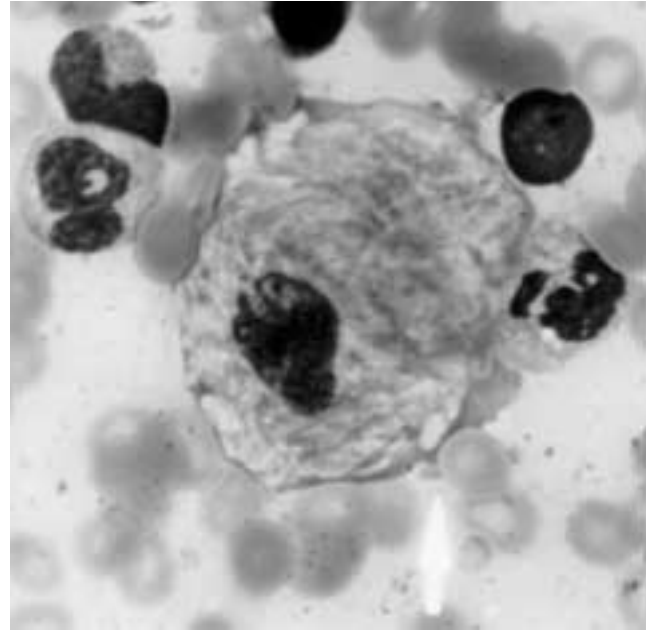
**Figura 1.** Radiología ósea de Gaucher.

TTPA 44", Factor V 53%. *Bioquímica plasmática:* fosfatasa ácida total 31U/L, colesterol 2.82 mmol/l, triglicéridos 1.3 mmol/l., Urea y creatinina normal. *Metabolismo hierro y electroforesis de hemoglobinas:* sin alteraciones significativas. *Rx de tórax:* normal. *ECG:* Normal. *Ecografía abdominal:* esplenomegalia de ecoestructura homogénea que rebasa la línea media. Resto dentro de la normalidad. *TC abdominal:* esplenomegalia homogénea sin otras alteraciones. *Rx extremidades inferiores:* necrosis isquémica en la epífisis de fémur derecho, sobretabulación y ensanchamiento metafisario de ambos fémures junto a patrón osteoescleroso, adelgazamiento cortical de las tibias y patrón mixto lítico y esclerótico en "burbujas de jabón" en ambas rodillas (Figs. 1 y 2). *Aspirado de médula ósea:* abundantes macrófagos con citoplasma de aspecto apergaminado sugestivos de Cs de Gaucher (Fig. 3). *Estudio de actividad enzimática:* 26,7 mmoles/h/mg prot. (control 353). *Estudio genético (análisis de las mutaciones en el gen GBA):* presenta mutaciones N370 S/ L 444 P (heterocigoto compuesto).

Con estos resultados clínicos, analíticos y radiológicos, la enferma se diagnosticó de **enfermedad de Gaucher tipo I con afectación ósea**. Se realizó un estudio genético de los padres y del hermano, con el siguiente resultado: Madre N370s/+, Padre L444P/+ y Hermano N370S/L444P. Por lo que el hermano tam-



**Figura 2.** Radiología ósea de Gaucher.



**Figura 3.** Mielograma, célula de Gaucher.

bién es un heterocigoto compuesto con enfermedad de Gaucher tipo I y los padres son portadores sanos con las mutaciones indicadas.

**Evolución:** tras el diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I, y dadas las manifestaciones clínicas y analíticas se decidió iniciar tratamiento sustitutivo con aglucerasa a dosis de *60 U/kg cada 15 días*. Además de tratamiento ortopédico sobre el fémur derecho. Tras 18 meses de tratamiento se ha objetivado una notable mejoría clínica y analítica con la práctica desaparición de la esplenomegalia y de la pancitopenia con un hemograma dentro de la normalidad, así como recuperación ponderoestatural. Sin embargo, en las lesiones óseas no han mejorado proporcionalmente al resto de alteraciones. Durante el tiempo que la enferma ha recibido el tratamiento con la aglucerasa no se ha observado ningún efecto secundario.

## Discusión

La enfermedad de Gaucher es una patología de baja incidencia con mayor prevalencia en determinadas etnias, como los judíos de origen ashkenazi. Su herencia es autosómica recesiva con mutaciones de los dos alelos del gen GCR (localizado en la región 21 del brazo corto del cromosoma 1). Se han detectado más de 50 mutaciones, entre las más frecuentes destacan: 1226G (70% casos de los judíos ashkenazis), 1448C (asociada a las formas más severas) y las mutaciones L444P y N370S que son las más frecuentes entre la población de origen no judío y española respectivamente<sup>(2-5)</sup>.

Se han diferenciado tres variantes clínicas relacionándose el fenotipo con el genotipo. El tipo I o del adulto crónica (variante no neuropática) es la forma más frecuente, el tipo II o infantil aguda (variante neuropática) es la más infrecuente y de peor pronóstico y el tipo III o juvenil subaguda neurológica de mayor prevalencia en la región sueca de Norrbottiniam<sup>(6)</sup>.

La infiltración por células de Gaucher en diferentes órganos y tejidos explica en parte la heterogeneidad de síntomas que puede dar esta patología<sup>(1,6)</sup>.

En este caso familiar, se trata de padres portadores de las mutaciones N370S (madre) y L444P (padre) con dos hijos afectados de enfermedad de Gaucher tipo I (N370/L444P). Las manifestaciones clínicas eran más acusadas en la niña, con esplenomegalia, infiltración de médula ósea (pancitopenia moderada secundaria) y alteraciones óseas severas. Mientras que el hijo tan sólo presentaba una moderada esplenomegalia con escasa repercusión analítica.

Respecto al tratamiento, tradicionalmente ha sido sintomático y de soporte. En casos más severos se ha realizado esplenectomía, y de forma excepcional dado su elevado riesgo, se ha realizado un trasplante alogénico de médula ósea<sup>(7-9)</sup>.

En base a los resultados obtenidos en diferentes trabajos en la última década, con el reemplazamiento enzimático, tanto la aglucerasa, obtenida de placenta, como de la imiglucerasa recombinante, se ha aportado una perspectiva diferente para algunos de estos enfermos. Demostrándose una clara mejoría clínica y analítica. La indicación del uso del reemplazamiento enzimático viene dada por el tipo clínico (tipo I) y la severidad de los síntomas<sup>(10,12)</sup>. En este caso se cumplían los criterios para su administración, mientras que el hermano de la enferma pese a tener un tipo I no tiene afectación sistémica relevante y está asintomático, por lo que no es candidato a reemplazamiento enzimático en la actualidad.

Las dosis de la enzima vienen determinadas por el peso del paciente y la severidad de las manifestaciones clínicas. Una de las pautas más utilizadas es 60 UI/kg/15 días, dosis utilizada en este caso<sup>(12,13)</sup>. Después de 18 meses de tratamiento se ha objetivado una recuperación, tanto clínica, como analítica, y en es-

tos momentos la paciente está asintomática a excepción de un déficit funcional de la extremidad inferior izquierda debido a la falta de respuesta de las lesiones óseas. La falta de respuesta de las lesiones óseas se ha demostrado en diversos trabajos, incluso utilizando diversos regímenes terapéuticos sin encontrar una justificación clara<sup>(14)</sup>.

Respecto a la duración del tratamiento, una vez han mejorado los síntomas, la dosis puede reducirse periódicamente un 50% en intervalos de 6 meses, según la evolución del enfermo. Existen diversos trabajos que proponen distintas pautas reductoras respecto a la dosis e intervalos de tiempo entre las mismas con resultados similares, aunque no existe un consenso establecido. El principal objetivo de estos estudios es definir la dosis más baja que sea efectiva en el control de la enfermedad<sup>(11,12,15)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Beutler E and Grabowski G. Gaucher Disease. The metabolic basis of inherited disease. (de. by C. r. Scriver, W.S. Sly and D. Valle). 1995: 2641-2670. McGraw-Hill Publishing Company, New York.
- 2 Grabowski G. Gaucher Disease. Enzimology, genetics and treatment. *Adv Hum Genet* 1993; **21**:377-441.
- 3 Sidransky E, Tsuji S, Martin BM, Stubblefield B, Ginns EI. *DNA mutation analysis of Gaucher patients*. 1992; **42**:331-336.
- 4 Zimran A, Gross E, West C, Sorge J, Kubitz M, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DAN level. *Lancet* 1989; **ii**:349-352.
- 5 Cormand B, Vilageliu L, Burguera JM, Balcells S, González-Duarte R, Grimberg D and Chabas A. Gaucher Disease in Spanish patients: Analysis of eight mutations. *Human Mutation* 1995; **5**:303-309.
- 6 Beutler E. Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1991; **325**:1354-1360.
- 7 Walker W. Splenectomy in childhood: A review in England and Wales. *Br J Sur* 1976; **63**:36-43.
- 8 Rapoport JM, Ginns EI. Bone-marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1984; **311**:84-88.
- 9 Barton NW, Brady RO and Dambrosia JM. *Treatment of Gaucher's Disease* *N Engl J Med* 1993; **328**:1564-1565.
- 10 Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher's disease type I: dosage, efficacy and adverse effects in 33 patients. *Blood* 1993; **82**:402-416.
- 11 Zimran A, Elstein D, Kanain R. Low dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Am J Med* 1994; **94**:3-13.
- 12 Grabowski GA, Barton NW, Pastores GM. Enzyme therapy in type I Gaucher disease: comparative efficacy of manose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; **122**:33-39.
- 13 Barton NW, Brady RO. Skeletal response to enzyme replacement therapy. *Gaucher Clin Perspect* 1994; **2**:8-11.
- 14 Pérez Calvo JI, Pastores GM. Tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I. ¿Hacia la solución definitiva?. *Medicina Clínica* 1994; **103**:20-22.
- 15 Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with iniglucerase for type I Gaucher's disease. *Lancet* 1995; **345**:1479-1480.