

## Enfermedad de Gaucher

**Índice de informes breves:** 1. ¿Qué es una enfermedad rara? ; 2. Día Mundial de las Enfermedades Raras, 2011; 3. Esclerosis Lateral Amiotrófica; 4. Enfermedad de Huntington; 5. Colitis Ulcerosa; 6. Enfermedad de Crohn; 7. Xantomatosis cerebrotendinosa; 8. Enfermedad de Fabry; 9. Fibrosis quística; 10. Esclerosis sistémica; 11. Enfermedad de Niemann-Pick; **12. Enfermedad de Gaucher**

### Enfermedad de Gaucher:

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética descrita por Gaucher caracterizada por un déficit de la enzima glucocerebrosidasa que es una enzima que interviene en la degradación lisosómica de los glucolípidos. En ausencia de dicha enzima se producen depósitos de glucocerebrósidos insolubles (glucosilceramida).

Si el paciente no puede sintetizar suficiente glucosilceramida hidrolasa (beta-glucosidasa), la glucosilceramida se deposita en el SRE (bazo, hígado, y médula ósea) dando lugar a manifestaciones clínicas que se deben a la presencia de estos depósitos (células Gaucher)

El defecto genético que causa la enfermedad de Gaucher y los controles de enzima glucocerebrosidasa esta localizada en el q21-q31 del cromosoma 1. Las diferentes mutaciones en este gen generan los diferentes tipos de enfermedad de Gaucher.

Es una enfermedad de transmisión genética con herencia autosómica recesiva. En caso de que la persona sea homocigótica tendrá la enfermedad para la que no existen distintos niveles de impregnación.

Hay 3 tipos distintos en función de sus signos y síntomas.

**Tipo 1 (No neuropático).** Se encuentra con frecuencia afectación ósea. También hepatomegalia, esplenomegalia y anemia. A su vez, aunque raras, pueden incluir complicaciones renales y pulmones.

En este tipo se afectan tanto mujeres como hombres sin distinción de edad aunque muchos de los pacientes se encuentran al final de la pubertad. Un gran número de judíos Askenazís están afectados por este gen.

**Tipo 2 (Neuropatía Aguda o Cerebral Infantil).**

Entre sus signos y síntomas se incluyen hepatomegalia o esplenomegalia y manifestaciones neurológicas severas, (rigidez de cuello, apatía, catatonía, estrabismo, incremento de los reflejos, espasmo laríngeo) y muerte antes de los 2 años de vida. Ambos sexos pueden llegar a estar afectados, con una mayor prevalencia en hombres. No existe mayor prevalencia racial ni étnica en este tipo 2 de la enfermedad de Gaucher.

**Tipo 3 (Neuropatía subaguda).** Los signos y síntomas son similares a los mencionados anteriormente para el tipo 2, pero son mas tardíos leves en su debut y tardíos. Es la manifestación más rara de la enfermedad de Gaucher, variando con la edad aunque normalmente empieza en la juventud y en la adolescencia ( ambos sexos pueden verse afectados).

En total, entre todos los tipos de enfermedad de Gaucher, están afectados entre 20.000-40.000 personas en todo del mundo.

Como tratamientos para la enfermedad están:

- Terapia de reemplazo enzimático (TRE): el objetivo de la TRE es proporcionar una cantidad adecuada de la enzima necesaria.
- Terapia de reducción de sustratos (TRS): el objetivo es minimizar la cantidad de producción y acumulación de material residual en las células.

### Objetivos:

Entre 2003-2007 fue estudiada en España por la REPIER en España y Asturias. En esos estudios Asturias presenta una elevada frecuencia de enfermedades raras debidas a depósitos de lipidos por encima de la media nacional medida en términos de Razón de Morbilidad Estandarizada (Atlas Nacional provincial de Enfermedades Raras. Repier, 2006) por eso nos planteamos el elaborar este estudio. Nuestro objetivo, en este estudio, es intentar estimar la incidencia, mortalidad y los diferentes factores de la Enfermedad de Gaucher en el Principado de Asturias como el describir las características clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad de Gaucher en Asturias que han sido atendidos en los hospitales asturianos entre 1996 y 2008.

### Metodología:

Estudio descriptivo de cálculo de presentación clínica, tasas de incidencia de la enfermedad de Gaucher según el sexo, los grupos etarios y la evolución en el tiempo. La información procede de los registros de actividad hospitalaria de Asturias y de las historias clínicas de cada paciente diagnosticado como caso de enfermedad de Gaucher residente en Asturias entre 1996-2008.

Es una patología clasificada como lipidosis al igual que la enfermedad de Fabry o la enfermedad de Niemann-Pick en el código 272.7 de la CIE-9.

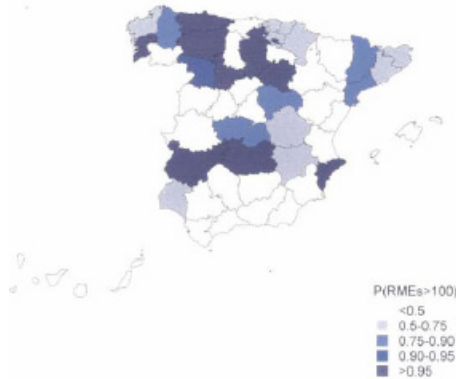
Para el estudio se procedió a extraer del Registro de Enfermedades Raras de Asturias aquellas personas que hubieran tenido algún ingreso para el diagnóstico o tratamiento de alguna de las patologías incluidas en el epígrafe 272.7 de la CIE-9 a partir de su cruce con la base de datos del CMBD de Asturias entre los años 1996 y 2008 en cualquiera de los 13 procesos de diagnóstico (C1-C13) que lo componen.

Posteriormente se procedió a ir, hospital por hospital, recogiendo los datos de cada caso a partir de su historia clínica, habiendo realizado previamente un formulario protocolizado de recogida de información. Una

vez recogida dicha información se procedió a su análisis y elaboración de un informe.

Para cada caso se ha recogido en un formulario diseñado específicamente para este estudio, las características identificativas (edad, sexo, residencia), los factores etiopatogénicos, las formas de presentación clínica (signos y síntomas), las fechas de diagnóstico, los distintos métodos diagnósticos utilizados y los tratamientos aplicados a los casos.

***Incidencia de Otras lipidosis (entre ellas la Enfermedad de Fabry). España. Extraído de Atlas Nacional de Enfermedades Raras, Repier-2006***



## **Resultados:**

Hubo un total de **tres casos** diagnosticados de enfermedad de Gaucher en Asturias en el periodo de estudio sin especificar el tipo. La tasa de incidencia es de 2,7 casos por millón de habitantes. Estos 3 casos se han detectado única y exclusivamente en mujeres (100%).

Tenían antecedentes familiares un 67% de los casos. En uno de ellos, encontramos 2 primos maternos con enfermedad de origen genético del cromosoma 21 (Síndrome de Down). Y en otro caso, en concreto, la hermana contaba con una actividad de  $\beta$ -glucosidasa disminuida del 21% esplenomegalia, trombocitopenia y presencia de células Gaucher en la médula ósea (ensanchamiento metafisis distales del fémur). Por lo que se aprecia una clara evolución de la enfermedad de Gaucher (Tipo I) en la hermana de este caso clínico.

La tipología de los casos de enfermedad de Gaucher detectados son dos casos de tipo I (67%) y otra del tipo II (33%).

## **Clínica:**

La clínica más frecuente era la hepatomegalia, esplenomegalia y anemia (en un 100%), lesiones óseas (67%), hipertensión portal (67%), pancitopenia (67%), pigmentación de la piel (67%), rigidez del cuello (33%) estrabismo (33%), hipoacusia (33%), apnea (33%) y alteración neurológica (33%).

## **Diagnóstico:**

La anatomía patológica prevalente fue la presencia de lesiones en los tres lugares más afectados:

- Alteración hepática, debido a la anemia presentada, en la interrupción de la eritropoyesis en la médula ósea;

- Alteración hepática y esplénica, por el acúmulo de glucosilceramida en los lisosomas de estas vísceras y
- Alteración neurológica y respiratoria en el caso del tipo 2 o tipo cerebral infantil de la enfermedad.

Esto dio lugar a las complicaciones más frecuentes fueron las hepáticas y esplénicas (100%), así como neurológicas y respiratoria (por la presencia de apnea) en el 33%.

Los exámenes para llegar al diagnóstico fueron las biopsias de médula ósea (67%), análisis de orina (proteinuria positiva en un 100%) y Ecografía abdominal (67%). Así como otras técnicas más usadas como RNM (33%), TAC helicoidal de abdomen (33%), y biopsia piel (33%), aplicadas en cada caso en particular.

## **Tratamiento:**

Uno de los casos de enfermedad de Gaucher del tipo 1 empezó a tratarse con Miglustat (enzima glucosiltransferasa responsable del primer paso en la síntesis de la mayor parte de glucoesfingolípidos puede reducir la formación de la proteína glucosilceramida en el cuerpo debido a que las personas con la enfermedad de Gaucher de tipo 1 no tienen una enzima para la descomposición de glucosilceramida para la degradación de los depósitos lipídicos). Aunque en este caso, tuvo que suspender el tratamiento que llevaba con este medicamento durante un año, debido a reacciones secundarias de temblores y molestias digestivas. Este paciente pasó a tratarse con Imiglucerasa al igual que otro de los casos clínicos expuestos del tipo 1 de la enfermedad, tratamiento de restitución que ha sido últimamente potenciado debido a que, a día de hoy, pueden producirse grandes cantidades de glucocerebrosidasa modificada (alglucerasa o imiglucerasa). El caso tipo 2 no pasó a tratarse con un medicamento específico de la enfermedad. En el periodo de estudio consta del fallecimiento de uno de los tres casos, del tipo 2 (cerebral infantil, antes de los 2 años de edad).

## **Conclusiones:**

Con este estudio nos hemos aproximado al conocimiento de los patrones de presentación de la enfermedad de Gaucher en Asturias así como el manejo diagnóstico y terapéutico que nuestro sistema aporta a esta patología, que hasta ahora por su baja frecuencia estaba poco estudiada. En suma: es una enfermedad de muy baja incidencia y prevalencia, gran duración del proceso, en el tipo 1, aunque con lesiones altamente discapacitantes sobre todo en el tipo 2, debido a la presencia de dificultad respiratoria (apnea), hipoacusia degenerativa y dificultad en la ingesta oral (trismus), como a la hora de comunicarse verbalmente. En el 100% de los casos presentan Hepatomegalia, Esplenomegalia y Anemia (en ambos tipos) dando lugar a complicaciones a nivel de la secreción sanguínea, debida a la afectación en la médula ósea, y en funciones hepáticas y esplénicas del cuerpo.

**Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fondos para la cohesión territorial 2010 del Ministerio de Sanidad y Política Social que fueron aprobados en el CISNS, como apoyo a la implementación a la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud**

**Informe realizado por Juan Antonio López, Pedro Margolles y Lucía Paredes,**  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo