

Enfermedad de Gaucher tipo I y enfermedad de Parkinson. Presentación de un caso

Cristo-Pérez V, Arias-Galán L, Quesada-Laferté Y, Yllodo-Hernández O, Casa de Valle-Castro M, Pérez-Porras B
Hospital Docente Dr. Carlos J. Finlay. La Habana, Cuba. Email: danser@infomed.sld.cu

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno de origen genético, herencia autosómica recesiva, producida por el déficit de la enzima betaglucocerebrosidasa (GBA). La expresión clínica es variable dependiendo del genotipo. El tipo I, del adulto, va desde formas asintomáticas hasta manifestaciones clínicas ligeras, sin trastornos neurológicos, siendo el tipo II y el III más severo causando deterioro neurológico. Se presenta un paciente con EG tipo I que evolutivamente desarrolla una enfermedad de Parkinson (EP). Se examina la historia clínica, se reestudia y revisa la literatura teniendo en cuenta lo infrecuente de esta asociación. Paciente femenina, 52 años, que hace 14 años se le diagnostica una EG tipo I, debutó con astenia, hepatoesplenomegalia y anemia, mostrando en medulograma y biopsia de médula con histiocitosis y abundantes células de Gaucher. Determinación de la enzima GBA: 23,3 nmol/mg/h. Se mantuvo asintomática y sin progresión de su enfermedad hasta hace tres años que comienza con inestabilidad postural, temblor en reposo, bradicinesia, rigidez, depresión y deterioro cognitivo, se realizan estudios neurológicos y se diagnostica una EP. No fue posible demostrar mutaciones en el gen de GBA. Actualmente con progresión de la enfermedad neurológica, con pobre respuesta a la levodopa. Los pacientes con EG tipo I tienen también riesgo de desarrollar afecciones neurológicas, por lo que la denominación “no neuropática” del tipo I de esta patología, es cuestionable.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher tipo I, enfermedad de Parkinson, mutaciones de la GBA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico de depósito lisosomal de origen genético, con un patrón de herencia autosómico recesivo, producida por un déficit de la enzima glucocerebrosidasa ácida (GBA).¹ Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los macrófagos, conocidos como células de Gaucher, y monocitos, infiltrando tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmón y cerebro lo que provoca daño orgánico con las consiguientes manifestaciones clínicas.¹ (figura)

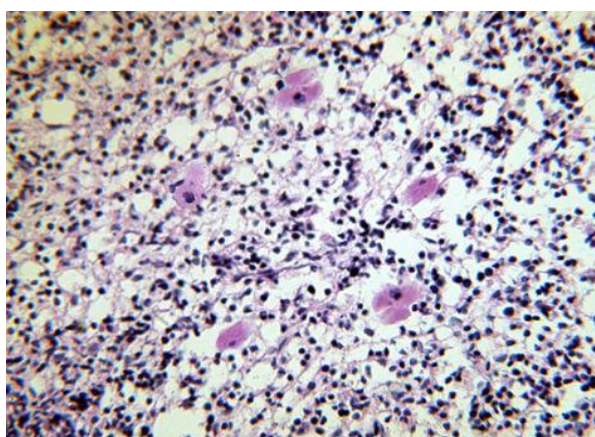


Fig. Biopsia de médula ósea con infiltración por células de Gaucher.

El cuadro fue descrito por Gaucher, médico francés, en 1882. En 1924 el médico alemán H. Lieb aisló una sustancia grasosa en el bazo de estos pacientes, la que posteriormente identificó el médico francés A. Aglion como glucocerebrósido. No fue hasta 1965 que gracias a las investigaciones del médico norteamericano Roscoe Brady y sus colaboradores que se demostró que el acúmulo de glucocerebrósidos se produce por la deficiencia de la GBA, además de proporcionar las bases para el posterior desarrollo de la terapia de remplazo enzimático (TRE).¹

Se trata de una enfermedad con gran heterogeneidad clínica. Se clasifica en tres tipos de acuerdo a las manifestaciones clínicas y según el grado de participación neurológica, siendo la EG tipo I la más común y por definición no presenta síntomas neurológicos asociados.² Sin embargo recientemente se ha descrito la asociación de EG tipo I y las llamadas sinucleinopatías que

incluye, entre otras patologías, a la enfermedad de Parkinson (EP) tanto en familiares de EG como en los propios pacientes.¹ La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia y única con tratamiento efectivo disponible.

La asociación incidental entre la EP y la EG en el mismo paciente fue reportada por primera vez en 1939. En 1985 el grupo McKeran describió un paciente con EG tipo I con un síndrome parkinsoniano. Posteriormente fueron apareciendo publicaciones con esta asociación, enfatizando la misma.³

En la actualidad las mutaciones de la GBA se consideran como uno más de los factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de la EP y el más importante de los de causa genética.³

OBJETIVO

Presentar un paciente con EG tipo I oligosintomático que en su evolución desarrolla una EP.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 52 años, de la raza blanca, con antecedentes familiares de parkinsonismo y polineuropatía periférica, (hermano) que hace 14 años se le diagnostica una EG, teniendo como único síntoma una ligera astenia. La exploración física en aquel momento mostraba hepatomegalia homogénea de 2 cm y esplenomegalia de 4 cm.

En el estudio analítico al debut de la enfermedad no se constataron alteraciones significativas, solo una hemoglobina en 112 g/L, Hto 035 y LDH en 450 UI.

El estudio ecográfico y la TAC abdominal confirmaron la hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones.

En el aspirado y biopsia de la médula ósea se encontró células de Gaucher y un aumento de histiocitos.

Ante la sospecha de la enfermedad se realizó determinación de la actividad de la enzima β glucocerebrosidasa ácida en leucocitos, encontrándose en 23,3 nmol/mg/h.

Evolutivamente se mantuvo asintomática, sin progresión hasta hace 3 años que comienza con labilidad emocional, pérdida de la concentración, bajo rendimiento laboral, inestabilidad postural, temblor de reposo, bradicinesia y rigidez.

Se realiza TAC y RMN de cráneo informando ligera atrofia cerebral generalizada.

Se diagnostica una EP y se indica tratamiento antiparkinsoniano con mejoría clínica inicial. Actualmente se encuentra estable, sin progresión de la hepatoesplenomegalia, manteniendo la hemoglobina entre 112 y 115 g/L, sin TRE y con pobre respuesta a la levodopa.

DISCUSIÓN

La EG es una afectación panétnica, siendo un padecimiento común en la población judía askenazi (su prevalencia aproximada es de 1/450 homocigóticos), cien veces más que en la población general: 1/40 000 a 1/60 000.^{1,2}

La enfermedad se caracteriza por su polimorfismo clínico. Las manifestaciones son multisistémicas con un amplio espectro y en ocasiones no se correlacionan bien con el genotipo específico.

Clínicamente se clasifican en tres subtipos de acuerdo a la evolución clínica y la presencia o ausencia de manifestaciones neurológicas. El tipo I no suele comprometer al sistema nervioso central (SNC), representa más del 95 % de todos los casos. En muchos pacientes cursa con pocas manifestaciones o es asintomático, esto hace que el diagnóstico se realice en muchas ocasiones en la edad media de la vida. Por lo general presenta hepatomegalia, esplenomegalia, manifestaciones óseas e infiltración de médula ósea con anemia y trombocitopenia.

El tipo II, infantil o neuropático agudo es el más infrecuente (1 %) y grave, con deterioro neurológico rápido y progresivo. Los síntomas aparecen en el primer año de la vida, destacándose entre ellos la apraxia oculomotora, estrabismo, hipertonía con retroflexión de la cabeza, convulsiones y visceromegalia. La mayoría de los pacientes fallecen antes de los dos años de edad.^{1,2}

El tipo III, juvenil o neuropático subagudo, se presenta como una variante intermedia entre los tipos I y II. Los síntomas aparecen más tardíamente, en las primeras edades de la vida, y la progresión es más lenta y menos agresiva. Entre las manifestaciones neurológicas se encuentran las convulsiones, ataxia, retraso mental, deterioro intelectual y oftalmoplejía, entre otros.^{1,2}

Nuestro caso se clasificó como una EG tipo I por tratarse de una paciente oligosintomática sin complicaciones neurológicas al inicio de la enfermedad con larga evolución y estabilidad en el tiempo.

Actualmente predomina la idea de que la enfermedad podría tener un espectro continuo que abarcaría desde pacientes asintomáticos hasta las formas neurológicas graves, por lo que esta clasificación resulta poco útil.¹

Si bien la EG tipo I se ha considerado libre de manifestaciones neurológicas, por lo que se le ha llamado no neuropática, recientemente se han reportado estudios que plantean que el daño del SNC no es infrecuente, existiendo una prevalencia global de manifestaciones neurológicas en EG-I y familiares que portan algunas mutaciones del gen de la GBA muy superiores a las esperadas para la población general. Por otra parte diferentes publicaciones de la EP en particular, reportan que la prevalencia de esta enfermedad degenerativa del SNC en pacientes con EG tipo I fue 23 veces superior a la estimada en la población estudiada.³

Algunos autores se han referido a la aparición de una variante de la enfermedad de Parkinson (EP) de comienzo precoz en pacientes con EG que se controla con dificultad con los tratamientos convencionales. En ella el deterioro cognitivo es más grave, menor rigidez, además de tener el antecedente de familiares con manifestaciones neurológicas como polineuropatía periféricas, hipoacusia y la propia EP.^{1,4}

En el caso que se presenta el hermano era portador de una polineuropatía periférica y parkinsonismo atípico, además, los primeros síntomas neurológicos de la enferma comenzaron a los 49 años de edad predominando la pérdida de concentración y deterioro intelectual además de los otros síntomas.

La asociación de la EG tipo I con las sinucleinopatías, especialmente la EP y la demencia de cuerpos de Lewy cuestiona la ausencia de afección neurológica en este subtipo.^{1,2}

Las mutaciones que con mayor frecuencia se han descrito asociadas con la presencia de esas dos entidades son la N370S y la R496H en las formas más leves de EG y la L444p y 84GG para las formas más severas.¹

La mutación N370S se relaciona directamente con la EG tipo I y se ha asociado tradicionalmente a la ausencia de enfermedad neurológica. Se ha encontrado una elevada proporción de enfermos diagnosticados como EG tipo I con diversas manifestaciones del SNC, entre ellas EP y que tienen la mutación N370S, por lo que actualmente se cuestiona que dicha mutación protege de la aparición de síntomas neurológicos como se pensaba hasta el momento.¹ En nuestra paciente no pudimos establecer la relación entre el fenotipo y el genotipo pues no fue posible realizarle estudios genéticos para determinar el tipo de mutación que presentaba.

Con relación a la TRE, mejora sustancialmente los parámetros hematológicos y volúmenes de órganos, pero no mejora la sintomatología neurológica.^{1,5} En algunos países, como Israel, existen pacientes que no reciben tratamiento por estar asintomáticos o porque tienen formas leves de la enfermedad.⁵ En este caso no se puso TRE por mantenerse asintomática, hasta que comenzaron las manifestaciones neurológicas y sin progresión de la visceromegalia y los parámetros hematológicos.

CONCLUSIONES

La EG tipo I también tiene riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas, en particular EP, lo que cuestiona la denominación *no-neuropática* de este subtipo.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar exámenes neurológicos periódicos y por un especialista en neurología a los pacientes con EG tipo I así como realizar estudios genéticos a los pacientes con EP de comienzo temprano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giraldo P, Camacho A, Capablo JL. La afectación neurológica de la Enfermedad de Gaucher. 1ra ed. Madrid:Arán S.L; 2016.
2. Ponce EE, García LJ. Enfermedad de Gaucher. An Real Acad Med Cir Vall 2015; 52: 125-42.
3. Acanda de la Rocha AM. Aspectos bioquímicos, genéticos y comorbilidades de la enfermedad de Gaucher, diagnóstico molecular en Cuba. Rev Cubana Genet Comunit. 2012;6(1):8-19
4. Schapira AH. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: Recent advances. Mol Cell Neurosci. 2015; 66: 37-42.
5. Drelichman G, Linares A, Villalobo J, Cabello JF, Kerstenetzky M, Kohan RM, et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica. Un informe del registro internacional y del grupo latinoamericano para la enfermedad de Gaucher. Medicina (B Aires). 2012 Ago; 72(4): 273-82.