

## Enfermedad de Gaucher

### Casuística del Tolima

## Gaucher's disease

### Casuistic from Tolima

JORGE ENRIQUE LOZANO BERNAL • IBAGUÉ (TOLIMA)

### Resumen

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo de desórdenes hereditarios ocasionados por errores innatos del metabolismo con una fisiopatología y manifestaciones clínicas heterogéneas. De todas estas enfermedades la más común es la enfermedad de Gaucher (EG), que consiste en un desorden multisistémico que resulta de mutaciones autosómicas recesivas en el gen codificador de la enzima glucocerebrosidasa (GBA). Hasta el momento han sido identificados más de 300 alelos mutantes. Existe en estos casos una deficiencia en la actividad de la GBA, que lleva al acúmulo de su principal sustrato, el glucocerebrósido, dentro de los lisosomas de los macrófagos, produciendo las características células de depósito llamadas células de Gaucher, con acúmulo de estas células en una gran variedad de tejidos, especialmente el hígado, el bazo, médula ósea, tejido óseo, pulmones y sistema nervioso central. Los pacientes con EG no neuronopática, tipo I, pueden presentar hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, tendencia al sangrado, anemia, patología ósea, retardo en el crecimiento y disminución de la calidad de vida. La terapia de remplazo enzimático (TRE) con imiglucerasa revierte o aminora estos hallazgos. En este estudio se reporta la casuística del Tolima, que comprende cuatro pacientes con EG tipo I, con manifestaciones moderadas de la enfermedad; tres niños y un adulto; dos hombres y dos mujeres; entre los 4 y 35 años de edad. Todos tenían esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y aumento leve de transaminasas. Tres pacientes han sido manejados con TRE presentando mejoría hematológica, bioquímica y clínica. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 416-421*)

**Palabras clave:** *enfermedades de depósito lisosomal, enfermedad de Gaucher, glucocerebrosidasa, terapia de remplazo enzimático.*

### Abstract

The lysosomal storage disorders are monogenic inborn errors of metabolism with heterogeneous pathophysiology and clinical manifestations. Gaucher's disease (GD) is the most common lysosomal storage disorder and is a multi-system condition that results from autosomal recessive mutations in the gene encoding glucocerebrosidase. More than 300 discrete mutant alleles have been identified. A deficiency of glucocerebrosidase (GBA) activity leads to the accumulation of its major substrate, glucocerebrosidase, within the lysosomes of macrophages, resulting in characteristic storage cells, commonly known as Gaucher cells, in a variety of tissues but mainly in the liver, spleen, bone marrow, bones, lungs and central nervous system. Patients with non-neuronopathic (type 1) GD may suffer from hepatomegaly, splenomegaly, thrombocytopenia, tendency to bleed, anemia, hypermetabolism, skeletal pathologies; growth retardation, pulmonary disease and poor quality of life. Enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase reverses or ameliorates many of the manifestations of type 1 Gaucher's disease. Four GD type I patients, three children and one adult, two male and two female, ages 4-35 y, with moderate to life-threatening manifestations are the Tolima casuistic and are reported in this study. All patients had splenomegaly, anemia and mild to moderate thrombocytopenia and transaminases elevated. Three patients had been treated with ERT and showed hematological, biochemical and clinical improvements. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 416-421*)

**Key words:** *lysosomal storage disorders, Gaucher disease, glucocerebrosidase, enzyme replacement therapy.*

Dr. Jorge Enrique Lozano Bernal: Médico Internista y Hematólogo. Universidad de Antioquia. Jefe Departamento de Hematología. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué (Tolima)

Correspondencia: Dr. Jorge E. Lozano B. Hospital Federico Lleras Acosta. Ibagué (Tolima)

e-mail: jelozano2@telecom.com.co

Recibido: 28/07/06 Aceptado: 01/11/06

## Introducción

En 1882 un estudiante de medicina, francés, Phillipe Charles E. Gaucher, presentó su tesis de grado describiendo lo que él pensaba se trataba de un “epitelioma” (ahora conocido por nosotros como linfoma) en una mujer de 32 años de edad, quien presentaba esplenomegalia cuya histología estaba caracterizada por la presencia de unas células grandes e inusuales. Durante los años siguientes aparecieron varios informes de pacientes con iguales características demostrándose la naturaleza sistémica y familiar de la enfermedad así como una variabilidad en signos, síntomas y edad de presentación. El primer caso de compromiso neurológico fue reportado en un niño en el año de 1927 y una variante neuronopática juvenil fue descrita por primera vez en Suiza en 1959. Aun cuando posteriormente se demostró que la enfermedad no neuronopática tenía una mayor prevalencia en la población de judíos Ashkenazi residentes en USA e Israel, gran cantidad de conocimiento de fenotipos adicionales a través del mundo se fueron continuamente describiendo (1).

La EG, como se le conoce en la actualidad, se caracteriza por tratarse de un trastorno genético en el cual existe una deficiencia parcial o total de la enzima glucocerebrosidasa (GBA).

En individuos sanos, la GBA descompone el glucocerebrósido (glucosil ceramida), un glucolípido proveniente de la membrana de las células rojas y leucocitarias desgastadas, dentro de los lisosomas de las células del linaje de los monocitos y macrófagos. En los individuos con EG esta descomposición catalítica es insuficiente, ocasionando el almacenamiento de grandes cantidades de sustrato dentro de los monocitos y macrófagos. Estas células repletas de lípidos se conocen con el nombre de células de Gaucher y tienen una apariencia característica. Su citoplasma se asemeja a un “papel fino arrugado”. Las células de Gaucher aumentan mucho de tamaño, son longevas y posiblemente inmortales. Estos macrófagos tisulares aberrantes se acumulan progresivamente y en enormes cantidades en el hígado, el bazo, la médula ósea y otros órganos como el sistema nervioso central (SNC). Esta acumulación altera e inhibe el funcionamiento normal de estos órganos lo cual puede llevar a un daño irreparable. Estudios recientes sugieren que las células de Gaucher almacenadas pueden estimular una liberación elevada de citoquinas, tales como la interleuquina 6, 10 y el factor alfa de necrosis tumoral, los cuales a su vez pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad (2).

La EG es la enfermedad genética de almacenamiento lisosomal más común y representa un problema de salud potencialmente grave. Como condición congénita, la EG tiene una duración de por vida. Su rasgo distintivo es la heterogeneidad genética y clínica. Generalmente la EG sigue un curso progresivo, sintomático, con empeoramientos dramáticos e impredecibles. Los síntomas son usualmente multisistémicos, generalmente debilitantes o discapacitantes,

a veces deformantes y pueden llevar a la muerte. No han sido reportadas remisiones espontáneas del compromiso visceral o esquelético. De no ser tratada, la enfermedad puede progresar y terminar con características patológicas que pueden tornarse en difíciles o imposibles de revertir, por ejemplo fibrosis del bazo o del hígado, osteonecrosis, entre otras.

La EG se transmite en forma autosómica recesiva, definida por la presencia de dos alelos mutantes en el gen de la GBA, ubicado en la región q21 del cromosoma 1. Hasta la fecha se han identificado más de 100 alelos mutantes, los cuales disminuyen parcial o totalmente la actividad catalítica de la enzima y a menudo reducen su estabilidad y vida media (3).

La enfermedad ha sido clasificada en tres tipos con base en la presencia y gravedad del compromiso neurológico: la tipo I no presenta compromiso del SNC y se estima que afecta a 1 de cada 40.000 a 60.000 individuos. Su incidencia es panétnica, pero puede llegar a ser de uno en 450 individuos judíos de origen Ashkenazi. Esta enfermedad tipo I es muy variable en los signos y síntomas, así como en su curso, incluso entre individuos con el mismo genotipo, pudiendo variar desde un cuadro asintomático o levemente sintomático hasta un cuadro grave que puede amenazar la vida del paciente. Puede presentarse a cualquier edad, pero es típica su aparición después de la infancia o inclusive hasta la edad adulta. La tipo II y III comprometen el SNC y son la variante aguda y subaguda de la enfermedad respectivamente. Ambas variantes son raras, panétnicas, progresivas y potencialmente fatales, afectando a menos de un individuo por cada 50.000.

La infiltración de las células de Gaucher en los órganos y tejidos donde se encuentran normalmente los macrófagos explica la naturaleza multisistémica de los signos y síntomas de la EG, los cuales pueden incluir uno o más de los siguientes: compromiso visceral dado por esplenomegalia masiva, hepatomegalia y menos frecuentemente compromiso pulmonar o renal; el compromiso esquelético afecta a más de 80% de los pacientes y varía desde la presencia de una deformación en “matraz de Erlenmeyer”, hasta la presencia de osteopenia, osteonecrosis, osteosclerosis, e infiltración de la médula ósea en los estudios de resonancia magnética de cada fémur bilateral, lesiones líticas y fracturas patológicas; compromiso hematológico dado por citopenias e inclusive pancitopenia, y/o trastornos hemorrágicos de la hemostasia; y compromiso metabólico y del desarrollo dado por retardo pondo estatural, retardo puberal e hipercatabolismo.

En la actualidad se dispone de una terapia de remplazo enzimático dirigida a los macrófagos para la EG. Se trata de un análogo de la enzima deficiente en estos pacientes (imiglucerasa), la cual se obtiene por tecnología de DNA recombinante y realiza el mismo papel que la GBA natural dentro de los lisosomas de los monocitos y macrófagos. Por tratarse de una enfermedad genética el tratamiento de estos pacientes debe ser permanente y de por vida (4).

## Caso 1

Paciente masculino de cuatro años al diagnóstico, actualmente de 13 años de edad; natural y procedente de Coyaima (Tolima), cursando en el momento quinto grado de primaria; que fue llevado por primera vez a consulta de médico general a los tres años y cuatro meses por esplenomegalia; el cual posteriormente remite a hematología. Tenía como antecedente enfermedad diarreica aguda, fruto del primer embarazo, de dos en total (hermana de cinco años a la fecha), que cursó con preeclampsia y con parto por cesárea. Sin historia de sintomatología ósea ni neurológica.

Al examen físico (EF) se encontró palidez leve, con peso de 19 kilos (kg), sin adenopatías, con esplenomegalia de 7 cm por debajo de la reja costal izquierda (DRCI) y hepatomegalia de 14 cm de tamaño global, 7 cm por debajo de la reja costal derecha (DRCD). El cuadro hemático (CH) inicial mostró: hemoglobina (Hb) de 9.7 g/dL, hematocrito (Hcto) de 29.5%, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 23 mm/h, reticulocitos corregidos de 0.59%, leucocitos de 7.800/mm<sup>3</sup>, neutrófilos (N) de 4.290/mm<sup>3</sup>, linfocitos (L) de 3.276/mm<sup>3</sup>, eosinófilos (E) de 234/mm<sup>3</sup>, recuento de plaquetas (Plt) de 132.000/mm<sup>3</sup>. La química sanguínea fue normal, exceptuando las transaminasas que estuvieron levemente elevadas.

El mielograma y la biopsia de médula ósea evidenciaron una médula hiper celular, con presencia de histiocitos grandes, multinucleados, con núcleo excéntrico y citoplasma azul pálido con aspecto fibrilar. El estudio sérico de beta glucosidasa en leucocitos fue de 1.75 nmol/h/mg para un valor normal de 12.5 a 16.9. La radiografía de columna dorsolumbar mostró escoliosis leve. Los estudios radiológicos de huesos largos mostraron fémures con deformación en Erlenmeyer. La tomografía axial computarizada (TAC) total de abdomen contrastada evidenció hepatoesplenomegalia y adenopatías pre aórticas pequeñas. La resonancia magnética (RMN) cerebral fue normal. La RMN de muslos comparativa mostró infiltración de la médula ósea de fémur bilateral, dada por hiperintensidad desde el tercio proximal de las diáfisis hasta el tercio distal, sin compromiso de las metafisis. Se realizó diagnóstico de EG tipo I el 10 de agosto de 1995.

Sin embargo, sólo el 28 de septiembre de 2000 fue posible iniciar el tratamiento del paciente, es decir, luego de 61 meses de realizado el diagnóstico, debido a dificultades para su autorización por parte de la Secretaría de Salud. Desde entonces el paciente recibe imiglucerasa (Cerezyme) en dosis de 30 Unidades (U) por kilo de peso intravenoso (i.v.) cada 15 días. En su último control de abril de 2006 el paciente tenía un peso de 44 kg, con talla de 1.45 metros (m), CH normal, con Plt de 253.000/mm<sup>3</sup>. La química sanguínea fue normal incluyendo las transaminasas. La ecografía abdominal fue normal con hígado de 140 mm y el bazo de 109 mm, sin adenomegalias. Las radiografías de columna dorsolumbar y de fémur fueron normales.

## Caso 2

Paciente masculino de ocho años al diagnóstico, actualmente de 13 años de edad; natural y procedente de Rioblanco (Tolima), cursando en el momento tercer grado de primaria; quien fue llevado por primera vez a consulta al médico general al primer año de edad, el cual posteriormente lo refiere a hematología para estudio de esplenomegalia. Tenía como antecedentes parotiditis. Fruto del segundo embarazo de la madre, de tres en total, que transcurrió sin complicaciones, con parto atendido en casa. El tercer embarazo murió *in utero* a los ocho y medio meses de gestación porque la madre padeció de “hepatitis” en dicho momento. La hermana mayor es clínicamente normal. Sin historia de sintomatología ósea ni neurológica.

Al EF no se encontró palidez, ni adenopatías, con esplenomegalia de 14 cm por DRCI y hepatomegalia de 14 cm de tamaño global y 8 cm por DRCD. El CH inicial mostró: Hb de 13.8 g/dL, Hcto de 39.1%, VSG de 23 mm/h, reticulocitos corregidos de 6.4%, leucocitos de 7.900/mm<sup>3</sup>, N de 4.653/mm<sup>3</sup>, L de 3.057/mm<sup>3</sup>, E de 189/mm<sup>3</sup>, Plt de 98.000/mm<sup>3</sup>. La química sanguínea fue normal, exceptuando las transaminasas que tenían un aumento moderado. La ecografía abdominal mostraba un hígado de 165 mm y un bazo de 190 mm de diámetro longitudinal, 98 mm de diámetro anteroposterior y 119 mm de diámetro transversal.

El mielograma y la biopsia de médula ósea evidenciaron una médula hiper celular, con presencia de histiocitos grandes, vacuolados, multinucleados, con núcleo pequeño y citoplasma de aspecto fibrilar estriado. El estudio sérico de betaglicosidasa en sangre total fue de 2.93 nmol/h/mg para un valor normal de 7.45 a 15. Las radiografías de columna dorsolumbar y pelvis fueron normales. Los estudios radiológicos de huesos largos mostraron fémures con deformación en Erlenmeyer. A este paciente no se le pudo realizar TAC abdominal, ni RMN cerebral ni de muslos porque no fueron autorizados por su entidad de salud. Se realizó diagnóstico de EG tipo I el 12 de septiembre de 2001. El 23 de mayo de 2003 se inició el tratamiento del paciente, es decir, luego de 20 meses de realizado el diagnóstico, debido también a dificultades para su autorización por parte de la Secretaría de Salud.

Desde entonces el paciente recibe en forma irregular imiglucerasa (Cerezyme) en dosis de 30 U/kg inicialmente y luego a razón de 60 U/kg i.v. cada 15 días. Presentó como complicaciones varicela Zoster en 2002 y bronconeumonía que requirió hospitalización en 2003. En su último control de abril de 2006 el paciente tenía un peso de 33 kg, con talla de 1.35 m, sin palidez, con esplenomegalia de 14 cm por DRCI e hígado de 14 cm de tamaño global 7 cm por DRCD, CH con eritrograma y leucograma normales, pero con Plt de 88.000/mm<sup>3</sup>. Química sanguínea normal con aumento moderado de las transaminasas. Estudios radiológicos de columna dorsolumbar, fémures y pelvis fueron normales. No le ha sido autorizado el estudio de RMN de fémur.

### Caso 3

Paciente femenina de 10 años al diagnóstico, actualmente de 12 años de edad; natural y procedente de Chaparral (Tolima), cursando en el momento sexto grado; quien fue llevado por primera vez a consulta al médico general a los nueve años, quien posteriormente lo refiere a hematología para estudio de esplenomegalia. Sin antecedentes de importancia. Fruto del segundo embarazo, de dos en total, que transcurrió normal, con parto normal. Sin historia de sintomatología ósea ni neurológica. Al EF se encontró palidez leve, con peso de 28 kg, talla de 1.35 m, sin adenopatías, con esplenomegalia de 9 cm por DRCI y hepatomegalia de 14 cm de tamaño global y 3 cm por DRCD. El CH inicial mostró: Hb de 10.2 g/dL, Hcto de 30.6%, VSG de 23 mm/h, reticulocitos corregidos de 0.59%, leucocitos de 3.200/mm<sup>3</sup>, N de 1.400/mm<sup>3</sup>, L de 1.700/mm<sup>3</sup>, E de 100/mm<sup>3</sup>, Plt de 115.000/mm<sup>3</sup>. La química sanguínea fue normal, exceptuando las transaminasas que estuvieron levemente elevadas. El mielograma fue negativo para el diagnóstico, pero la biopsia de médula ósea evidenció una médula hiper celular, con presencia de histiocitos grandes, multinucleados, con citoplasma azul pálido con aspecto fibrilar. El estudio sérico de betaglucosidasa fue de 0.4 nmol/h/mg para un valor normal de 12.5 a 16.9. La radiografía de columna dorsolumbar fue normal.

Los estudios radiológicos de huesos largos fueron normales. La TAC total de abdomen simple evidenció hepatoesplenomegalia homogénea, con hígado de 150 mm y bazo de 200 mm. La RMN de muslos comparativa mostró compromiso de la médula ósea en diáfisis media y distal del fémur izquierdo. Se realizó diagnóstico de EG tipo I el 30 de abril de 2004. El 9 de septiembre de 2004 fue posible iniciar el tratamiento del paciente, es decir, luego de 130 días de realizado el diagnóstico. Desde entonces el paciente recibe imiglucerasa (Cerezyme) en dosis de 30 U/kg i.v. cada 15 días. En su último control de abril de 2006 la paciente tenía un peso de 40 kg, con talla de 1.45 m. CH normal, con Plt de 152.000/mm<sup>3</sup>. La química sanguínea fue normal incluyendo las transaminasas. La ecografía abdominal mostró hígado de 11 cm de tamaño global y bazo de 16 cm, sin adenomegalias. Las radiografías de columna dorsolumbar y de fémur fueron normales.

### Caso 4

Paciente femenina de 35 años al diagnóstico y 36 actualmente; natural y procedente de Natagaima (Tolima), casada, con tres hijos, de profesión hogar; quien venía consultando desde hacía ocho años por trombocitopenia, inclusive con diagnóstico de dengue hemorrágico en una ocasión, referida a la consulta de hematología el 31 de enero de 2005 por cuadro de tres días de evolución de dolor tipo cólico en hemiabdomen superior, el cual se hizo difuso, acompañado de náuseas, tos seca escasa, fiebre subjetiva, astenia y adinamia. Tenía como antecedentes taquicardia paroxística e hipotiroidismo en tratamiento con eltroxin 50 ug/día.

Producto del segundo embarazo, de tres en total (todas mujeres), el cual fue normal, con parto normal. Antecedente quirúrgico de colecistectomía a los 22 años de edad. Antecedentes ginecológicos: menarquia a los 15 años, ciclos de 30x4, G:3 P:3 A:0, último parto hace cinco años. Con historia de menometrorragias. Sin historia de sintomatología ósea ni neurológica.

Al EF se encontró sin palidez, con peso de 74.5 kg, TA: 130/80, FC: 80x<sup>1</sup> y temperatura: 37°C. Sin adenopatías, con esplenomegalia de 8 cm por DRCI y hepatomegalia de 14 cm de tamaño global y 7 cm por DRCD. El CH inicial mostró: Hb de 12.5 g/dl, Hcto de 38.7%, VSG de 35 mm/h, reticulocitos corregidos de 3.48%, leucocitos de 5.200/mm<sup>3</sup>, N de 3.500/mm<sup>3</sup>, L de 1.700/mm<sup>3</sup>, Plt de 56.000/mm<sup>3</sup>. La química sanguínea fue normal. El mielograma y la biopsia evidenciaron una médula ósea hiper celular, con presencia de abundantes histiocitos grandes, uni y multinucleados, con citoplasma claro y fibrilar. Coloración de PAS positiva. El estudio sérico de betaglucosidasa fue de 0.6 umol/L/hora para un valor normal de 2.1 a 5.3. Recientemente se empezaron a utilizar marcadores biológicos para el estudio de estos pacientes; a esta paciente se le realizó un estudio de quitotriosidasa el cual fue de 277.2 umol/L/hora para un valor normal de 0 a 50.8. La radiografía de columna dorsolumbar fue normal.

Los estudios radiológicos de huesos largos están pendientes. La ecografía abdominal mostró hepatomegalia de 160 mm y esplenomegalia de 158 mm. Una TAC total de abdomen contrastada evidenció hepatoesplenomegalia. La RMN de muslos comparativa está pendiente. Se realizó diagnóstico de EG tipo I el 31 de enero de 2005. A la fecha y luego de 15 meses del diagnóstico no ha sido posible completar estudios, ni iniciar tratamiento debido a que la entidad a la cual se encuentra adscrita la paciente no los ha autorizado. Se tiene planeado iniciar manejo con imiglucerasa (Cerezyme) en dosis de 30 U/kg i.v. cada 15 días.

### Discusión

La EG es la enfermedad genética de almacenamiento lisosomal más común. Se trata de una enfermedad multisistémica que resulta de mutaciones autosómicas recesivas en el gen decodificador de la GBA. Han sido identificados a la fecha algo más de 300 alelos mutantes discretos (5).

En 1991 fue establecido el llamado Grupo Internacional Cooperativo para la EG (ICGG), siendo uno de sus objetivos el registro de esta enfermedad. Para finales de 2003 se habían registrado a nivel mundial un total de 3.337 pacientes, en 44 países, con un registro de 431 pacientes nuevos durante dicho año y un total de 150 médicos tratantes de pacientes con dicha enfermedad (6). El 41% de estos pacientes son de USA, 17% de Israel, 7% del Brasil y el resto un bajo porcentaje en otros países (Colombia con 2.5%).

En Colombia se han reportado a la fecha 76 casos de EG, de los cuales 55 se encuentran registrados (6). De éstos



29 son adultos (53%) y 26 niños (47%). Cincuenta pacientes son del tipo I y 5 son del tipo II y III. En este artículo se describe el historial clínico de la casuística del Tolima en referencia a esta patología. Se ilustran cuatro casos diagnosticados en los últimos 10 años, el primero de los cuales se diagnosticó el 28 de noviembre de 1996 y el último el 9 de febrero de 2005. El Tolima con cuatro casos ocupa el cuarto lugar en el reporte de casos con EG junto con Atlántico, siendo superado sólo por Bogotá con 26 casos y Antioquia y Valle con seis casos; y superando al Eje Cafetero, Meta, Santander y Boyacá, demostrando una alta prevalencia de dicha enfermedad en esta región de Colombia.

De los cuatro casos diagnosticados, dos son del sexo masculino y dos del femenino; tres son niños con edades al diagnóstico que oscilaban entre los 4 y 10 años de edad; y el cuarto caso se trata de una paciente adulta con 35 años de edad al diagnóstico. Los niños fueron referidos para estudio de esplenomegalia masiva (de gran tamaño, generalmente con borde inferior que supera la línea umbilical) y síndrome anémico progresivo.

En el caso de la paciente adulta venía consultando desde hacía ocho años por trombocitopenia, inclusive con diagnóstico de dengue hemorrágico en una ocasión y fue referida por este motivo para valoración por hematología. En todos los casos la procedencia fue del sur del Tolima. El diagnóstico se retardó entre uno y siete años muy posiblemente por falta de acuciosidad diagnóstica pues los pacientes consultaron con la debida antelación. La esplenomegalia fue siempre superior a 7 cm por debajo de la reja costal izquierda. La hepatomegalia en todos los casos fue leve. El CH al diagnóstico evidenció como hallazgo común anemia leve microcítica hipocrómica, homogénea, con leucopenia en dos casos y trombocitopenia de leve a moderada en tres casos. La química sanguínea sólo evidenció elevación leve de las transaminasas.

En todos los casos el diagnóstico fue hecho en el mielograma y la biopsia de médula ósea, siendo reconfirmado con la cuantificación de la betaglucosidasa leucocitaria. Recientemente ha sido posible el estudio de marcadores biológicos, específicamente la quitotriosidasa que se realizó en el último caso en la paciente adulta, demostrándose su aumento. La quitotriosidasa es una enzima que es sintetizada exclusivamente por los monocitos activados, por lo que se aumenta en pacientes con EG. Debe tenerse precaución con su interpretación, porque no es completamente específica, encontrándose elevada también en otras entidades como la sarcoidosis y la arterioesclerosis.

Todos los casos fueron del tipo I sin compromiso neurológico. En los tres casos infantiles hubo compromiso óseo radiológico y por RMN, pero en todos los casos no ha habido sintomatología ósea. En el caso de la paciente adulta aún falta realizar los estudios óseos de RMN para definir si hay o no compromiso, aunque ella se encuentra asintomática desde el punto de vista óseo.

Todos los pacientes presentaron al diagnóstico niveles bajos de la betaglucosidasa en leucocitos y en la paciente adulta se pudo documentar además elevación de los niveles de quitotriosidasa. A la fecha sólo en el primer paciente ha sido posible completar el estudio molecular genotípico, demostrándose una anormalidad en el exon 9 del gen GBA en el nucleótido 1226 que ocasionó un cambio de aminoácidos entre asparagina y serina en el aminoácido 370; pero además se documentó y como hallazgo sorprendente, en el exon 6 una delección en los nucleótidos 595 y 596 con anormalidad en el aminoácido 221, siendo esta mutante de delección novedosa y no descrita previamente en la EG pero que es consistente con los hallazgos de esta enfermedad. En los demás casos los estudios de genotipo se encuentran en trámite.

En todos los casos se ha presentado retardo en la iniciación del tratamiento de remplazo enzimático entre 4 y 61 meses, debido a la demora en la autorización del manejo de remplazo por parte de la entidad a cargo de los pacientes. Ningún paciente ha presentado dolores óseos y sólo uno (paciente número dos) presentó como complicaciones varicela ocho meses después del diagnóstico antes de iniciar manejo con imiglucerasa, y bronconeumonía dos años luego del diagnóstico, y dos meses luego de iniciado la TRE. Tres de los cuatro pacientes ya han iniciado tratamiento individual con imiglucerasa (Cerezyme) intravenosa en dosis diferentes (entre 30 y 60 U por kilo de peso corporal), cada 15 días, debido a su mayor o menor compromiso sistémico. En dos de los tres casos que han recibido TRE se ha presentado una respuesta completa, tanto clínica como radiológica y paraclínicamente, inclusive con un aumento normal del peso y estatura encontrándose con un percentil normal para la edad, y sólo un paciente continúa con hepatoesplenomegalia clínica y paraclínicamente.

Como se podrá deducir, el diagnóstico de la EG deberá siempre sospecharse en pacientes que cursen con esplenomegalia masiva de origen no determinado (7). Actualmente en forma rutinaria a todo paciente niño o adulto que curse con estas características se le realiza un estudio de cuantificación de betaglucosidasa y de quitotriosidasa inclusive aún si el mielograma y/o la biopsia de médula ósea no son característicos de la presencia de células de Gaucher. Estos estudios se están realizando en nuestro medio en la Universidad de los Andes, Departamento de Biología, y los pacientes de nuestra región pueden ser enviados al servicio de oncología y hematología para la toma sin costo de dichos exámenes, con subsidio de la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal (ACOPEL) (Teléfono: 1-8000-114511)

El diagnóstico se hará más certero si se documenta en el paciente un mielograma y/o una biopsia de médula ósea con la presencia de las llamadas células histiocíticas de Gaucher, con niveles bajos de betaglucosidasa (niveles normales entre 2.1 y 5.3  $\mu\text{mol/l/h}$ ) y elevados de quitotriosidasa u otros marcadores biológicos como la cuantifica-

ción de la enzima convertidora de la angiotensina y/o la fosfatasa ácida tartrato resistente (8-10).

El tratamiento instaurado a los pacientes citados es el avalado por la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología (11). Sus costos son realmente elevados y son asumidos por el Servicio de Salud del Tolima con un impacto realmente alto, dado que el tratamiento supera los 8 millones de pesos mensuales para cada uno.

### Referencias

1. Weinreb NJ. Introduction. Advances in Gaucher Disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines. *Semin Hematol* 2004; **41**: (suppl 5): 1-3
2. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; **41** (suppl 5): 4-14
3. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab* 2004; **83**: 6-15
4. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; **144**: 112-20
5. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; **41**(suppl 5): 15-22
6. International Collaborative Gaucher Group. (En línea). Disponible en: [www.gaucherregistry.com](http://www.gaucherregistry.com)
7. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 1754-60
8. Fallet S, Grace ME, Sibille A, Mendelson DS, Shapiro RS, Hermann G, et al. Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. *Pediatr Res* 1992; **31**: 496-502
9. Futerman AH, Sussman JL, Horowitz M, Silman I, Zimran A. New Directions in the treatment of Gaucher Disease. *Trends Pharmacol Sci* 2004; **25**: 147-51
10. Aggio MC, Fernandez V, Marcilese M. Enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher's disease. *Medicina (B Aires)* 1994; **54**: 140-44
11. Solano ME, Godoy JI. Enfermedad de Gaucher - Guía de manejo. Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología 2005.