

Patología ósea de la enfermedad de Gaucher

López-Herce Cid JA

Servicio de Medicina Interna - Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Madrid

Correo electrónico: jalhcs@gmail.com

La enfermedad de Gaucher (EG) es un error congénito del metabolismo debido a deficiencia de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, también denominada beta glucosidasa ácida. Este déficit enzimático origina el acúmulo de sustrato no metabolizado en los lisosomas de varias líneas celulares del sistema monocito-macrófago. El depósito de material no degradado, el glucocerebrósido denominado glucosilceramida, es un metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolípidos. Estos macrófagos cargados de lípidos, denominados “células de Gaucher”, están involucrados en la patogenia de la enfermedad¹. La EG es una esfingolipidosis, que constituye la enfermedad lisosomal de depósito más frecuente. La EG es un trastorno multiétnico que se hereda de forma autosómica recesiva¹. El *Gaucher Registry* es el registro cooperativo observacional más amplio del mundo. Hasta enero de 2007, se han registrado 4.585 pacientes de 56 países (www.gaucherregistry.com). Actualmente se estima que existen en España alrededor de 300 casos diagnosticados, aunque se calcula que existen muchos más. En la mayoría de los casos, la base molecular de la enfermedad está constituida por mutaciones en el gen GBA (beta glucocerebrosidasa ácida) situado en el cromosoma 1 (1q21) que codifica la glucocerebrosidasa. La EG tiene tres formas clínicas, y en todas ellas existe afectación ósea, de médula ósea y visceral. El *Neuronopathic Gaucher Disease Task Force* del *European Working Group on Gaucher Disease* clasifica la EG en tipo 1 o no neuropático. Tipo 2 ó neuropático agudo. Y tipo 3 o neuropático crónico². La EG de tipo I que es la más frecuente, supone el 94% de todos los casos. La EG de tipo 2 es la forma denominada cerebral infantil. La EG de tipo 3 es muy rara y se da sobre todo en la región Norrbottnian del norte de Suecia. Es por ello que nos referimos siempre a la EG de tipo I. La EG, al igual que otras enfermedades raras, se caracteriza por ser multisistémica. Entre sus múltiples manifes-

taciones clínicas destacan la osteopenia, dolores óseos, fracturas óseas, anemia, trombopenia, hemorragias, retraso del crecimiento, hepatomegalia, esplenomegalia y alteración de las pruebas de función hepática. El pronóstico de la EG depende del grado de afectación de estas manifestaciones clínicas. La EG es una enfermedad de inicio en la infancia que no suele ser diagnosticada hasta los 16 años de edad². Incluso en los enfermos diagnosticados en la edad adulta, los signos y síntomas se inician en la infancia³. Es así que cada enfermo es diferente en cuanto a su edad de presentación, sintomatología, diagnóstico y progresión de la enfermedad. Aunque existe una forma de presentación fulminante en la infancia, la enfermedad puede ser asintomática y diagnosticada casualmente en el adulto en quien suele tener un curso insidioso y progresivo. A pesar de tratarse de una enfermedad hereditaria, el diagnóstico de la EG de tipo I se realiza en el 74% de los casos en la edad adulta. Incluso en el 10% de los casos la EG se diagnostica por encima de los cincuenta años. Si no se piensa en ella, es casi imposible de diagnosticar. Inicialmente se presenta por una combinación de síntomas tales como dolores óseos, hematomas y astenia. Es por ello que suele ser erróneamente etiquetada como infección vírica inespecífica, “dolor asociado al crecimiento”, crisis de dolor óseo agudo con inflamación local y/o fiebre con necrosis en cadera catalogadas como enfermedad de Perthes, fracturas accidentales, epistaxis recidivantes por alteraciones inespecíficas de la coagulación y esplenomegalia. El paciente con EG establecida de tipo 1 suele ser pálido, de abdomen distendido, de extremidades delgadas y rodillas en valgo. Pueden fallecer por las secuelas de enfermedad ósea severa, hemorragias, infecciones, insuficiencia hepática o complicaciones pulmonares. Estos enfermos tienen además riesgo aumentado de sufrir mieloma múltiple.

La afectación esquelética cursa con osteopenia, crisis de dolor óseo similares a las de la anemia drepanocítica, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, compresiones vertebrales y osteonecrosis

(necrosis avascular) de los extremos proximal y distal de del fémur, extremo proximal de la tibia y del húmero⁴. Los datos del Registro Internacional de la EG en 1.698 pacientes, muestran que el 94% tienen EG de tipo 1, y de ellos, el 63% sufren dolor óseo, el 33% tienen crisis de dolor óseo, el 8% han precisado de reemplazamiento articular y el 94% tienen evidencia radiológica de enfermedad esquelética. El estudio radiológico puede sugerir el diagnóstico de la EG y/o sus complicaciones. Las radiografías de los huesos largos pueden mostrar en el 46% de los casos la deformidad en matraz de Erlenmeyer en el extremo distal del fémur, causada por anómalo remodelado metafisario³. Este hallazgo es sugerente pero no patognómico, obligando a su diagnóstico diferencial con osteopetrosis, enfermedad de Nieman-Pick, envenenamiento por metales pesados y displasia fibrosa. Las radiografías pueden también mostrar fracturas y lesiones líticas, que están presentes en un 15% y 8% respectivamente de los pacientes en el Registro de la EG³. La densitometría ósea con DXA muestra pérdida generalizada de masa ósea en todos los pacientes⁵. La osteopenia está presente en un 42% de los pacientes en el Registro de la EG³. La gammagrafía con tecnecio detecta presencia de isquemia durante las crisis de dolor óseo. La infiltración de la médula ósea, presente en el 40% de los pacientes, puede detectarse mediante resonancia magnética. Los infartos óseos y la osteonecrosis, presentes hasta en un 25% de los casos, también se detectan mediante resonancia magnética³. La afectación ósea ocasiona también una elevación de la fosfata ácida. El diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha basada en los signos clínicos, radiológicos y de laboratorio arriba descritos. El diagnóstico de confirmación se basa en la demostración de un déficit en la actividad de la enzima glucocerebrosidasa (beta glucosidasa) en los leucocitos de sangre periférica (diagnóstico enzimático). También se puede realizar estudio de las mutaciones de ADN en las células del paciente que sirve para su clasificación y diagnóstico de estado de portador. Sirve además, para predecir signos clínicos y para identificar casos familiares y portadores heterocigotos. El control evolutivo de la EG incluye analítica sanguínea (quitotriosidasa, hemograma y bioquímica hemática), densitometría ósea, siguiendo las recomendaciones del ICGG (www.gaucherregistry.com/)³. La quitotriosidasa es un marcador de la estimulación de los macrófagos. Está aumentada en los enfermos de Gaucher y disminuye como respuesta al trata-

miento de reemplazo. Se utiliza en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La EG es una de las pocas enfermedades raras que tienen tratamiento. Se trata de un tratamiento de reemplazo de la enzima deficitaria, glucocerebrosidasa, mediante la administración de imiglucerasa glucocerebrosidasa recombinante (imiglucerasa)³. El tratamiento precoz puede prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones óseas y de otro tipo, de ahí la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad. Una vez desarrollada la osteoesclerosis, osteonecrosis y la compresión vertebral es irreversible³. En resumen, la EG es un raro trastorno multisintomático que precisa de un elevado índice de sospecha por parte del médico. Dado que afecta a múltiples órganos y sistemas, cualquier profesional al cuidado de enfermos debe estar al tanto de ella. La EG es uno de los pocos trastornos metabólicos hereditarios que puede ser tratado mediante terapia enzimática sustitutiva con enzima recombinante. Ya que el tratamiento precoz puede prevenir el desarrollo de incapacidades físicas irreversibles, el diagnóstico precoz es fundamental para mejorar la evolución del paciente. Es por ello que los estudios epidemiológicos observacionales son de ayuda para el médico en su aproximación al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Hemos creado en la SEIOMM un grupo de trabajo sobre enfermedad de Gaucher. Animamos a unirse al mismo, a todos aquellos asociados que estén interesados en el estudio de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York, 2001, 3635-68.
2. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur T, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease. A European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:319-27.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mystri P, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-43.
4. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease *Clin Orthop Relat Res* 1999;362:201-7.
5. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996;11:1801-7.