

## Enfermedad de Gaucher, variante neuropática aguda (tipo 2) con mutación K198E

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno autosómico recesivo, poco frecuente, caracterizado por la acumulación de glucocerebrósidos de los lisosomas del tejido reticuloendotelial, óseo, pulmonar y nervioso. Este acúmulo es producto de la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa (GBA) [1]. Las manifestaciones más frecuentes son hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos y anomalías óseas, que frecuentemente llevan a una seria discapacidad funcional [1]. El gen que codifica por la deficiencia de la GBA se localiza en el cromosoma 1 (1q21), y hasta la fecha se han descrito unas 200 mutaciones en la secuencia del ADN de pacientes con EG [2].

Hasta el momento se han descrito más de 200 mutaciones diferentes del gen de la GBA y al menos dos en el gen de saposina C, responsables de la EG; de éstas, las más frecuentes son: N370S, L444P, 84gg e IVS2 (+1) [2,3]. En 2002 se describieron siete nuevas mutaciones en el gen para GBA: A136E, H162P, K198E, Y205C, F251L, Q350X e I402F; otra en el sitio de *splicing*: IVS10+2T→A. Cinco de ellas se encontraron en pacientes con formas neuropáticas de EG, dos de las cuales, K198E –la que presentaba nuestro paciente– y F251L, parecen asociarse con la EG tipo 2 [4]. En Colombia no se han determinado las mutaciones más frecuentemente implicadas.

Clínicamente se han delineado tres tipos de EG, 1, 2 y 3, basados en la presencia o ausencia y gravedad de la afectación del sistema nervioso central: el tipo 1, no neuropático; el tipo 2, neuropático agudo, y el tipo 3, neuropático subagudo. La forma más común es la tipo 1, también conocida como forma ‘adulta’, con clara predilección por el grupo étnico de judíos ashkenazi y ampliamente observada en EE. UU. y Europa; cursa con visceromegalias y alteraciones óseas. Las formas neuropáticas 2 y 3 (aguda y subaguda), no tienen predilección étnica [2], y sólo constituyen un 5% de los pacientes con EG [5].

La EG tipo 2, ‘neuropática aguda’ o ‘cerebral infantil’, es la menos frecuente, pero la más grave, con una presentación fulminante, donde predominan las manifestaciones neurológicas, aunque los pacientes muestran también enfermedad ósea y visceral. Las manifestaciones neurológicas, como mencionamos, son las que prevalecen y causan la muerte generalmente antes de los 2 años de edad; así lo observamos en nuestro paciente [1]. Estas manifestaciones incluyen: estrabismo, apraxia oculomotora, hipertonia de la musculatura cervical con opistotonos, crisis, coreoatetosis; también se han descrito pacientes con mioclonías, con inclusión de epilepsias mioclónicas progresivas [2,6]. Las manifestaciones respiratorias, como las que nuestro paciente presentó, se han descrito en la literatura [7].

La tipo 3 es menos común que la 1, y ocurre más frecuentemente en Suecia, además de

las manifestaciones óseas, viscerales y hematológicas; también tienen manifestaciones neurológicas, pero menos graves que las observadas en la tipo 2 [8].

Se trata de un lactante masculino de 15 meses de edad sin antecedentes previos perinatales o patológicos, de padres consanguíneos (primos en primer grado); a la edad de 11 meses, posterior al cuadro clínico febril asociado a trombocitopenia y hepatoesplenomegalia, que se interpretó como un proceso infeccioso viral ‘dengue hemorrágico’, presenta deterioro neurológico rápido y progresivo, caracterizado por regresión del neurodesarrollo, posturas distónicas focales (cervicales), opistótonos, mioclonías segmentarias erráticas, alteración de la deglución y apraxia oculomotora. El niño muestra persistencia de la hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo con trombocitopenia, anemia y manifestaciones respiratorias, que en principio se consideraron de origen infeccioso (neumonía) y síndrome bronco obstructivo persistente, que requiere hospitalización prolongada, probablemente secundario a la infiltración lisosomal.

Su evolución clínica implica afectación multisistémica, con mayor afectación visceral y neurológica, lo que sugiere un error innato del metabolismo, del tipo enfermedad de depósito lisosomal; sus exámenes complementarios soportan, con la presencia de células de Gaucher en el aspirado de médula ósea y de bazo, ampliación de espacios perivasculares en la resonancia magnética cerebral; por ello, se realizó la determinación de la actividad enzimática de GBA en leucocitos y dio como resultado 2,62 nM/h/mg proteína (niveles normales: 7-15 nM/h/mg proteína), lo que corroboraba el diagnóstico de EG. Los resultados en los padres también demostraron bajos niveles de actividad de la enzima (padre, 5,05, y madre, 6,42 nM/h/mg proteína). Teniendo en cuenta su expresión clínica aguda y dramática, consideramos que se trataba de una variante neuropática (tipo 2 o neuropática aguda).

Dentro de su tratamiento, el niño recibió fenobarbital y ácido valproico, que se suspendieron después de realizar una videoelectroencefalografía, la cual demostró que las posturas distónicas y las mioclonías no tenían representación cortical en el registro electroencefalográfico. Por tanto, se inició piracetam para el tratamiento de las mioclonías. Se decidió el inicio de un curso de terapia de reemplazo enzimático (TRE) con glucocerebrosidasa recombinante humana (Cerezyme®), en dosis de 120 U/kg/quincenal. Con el inicio de la TRE, el paciente mostró mejoría en la disminución de las mioclonías, las crisis epilépticas, el trastorno de deglución y los opistótonos, y también una mejoría parcial de las manifestaciones respiratorias. Sin embargo, dos meses después [2], el niño falleció a la edad de 18 meses, durante un proceso neumónico.

Como parte de su evaluación se realizaron estudios moleculares de genotipificación, con el fin de detectar mutaciones puntuales en el gen para GBA, tanto en el niño como en sus padres; se identificó la presencia del cambio

de un par de bases de A por G en el nucleótido 709 en el exon 6 en el estado homocigoto. Este cambio produjo la sustitución de lisina por glutamina en el aminoácido 198 (K198E) en el estado homocigoto, mutación que se ha comunicado en la literatura y es consistente con el diagnóstico de EG.

El paciente evidenció manifestaciones clínicas, claramente enmarcadas por la afectación neurológica, hepatoesplenomegalia asociada a manifestaciones respiratorias, con rápida progresión y corta sobrevida [1]. Asimismo, la presencia de consanguinidad parental se ajusta al patrón autosómico recesivo descrito por la literatura [1,2].

El método de referencia (patrón oro) para el diagnóstico de la EG es la determinación de la actividad de la GBA en linfocitos y fibroblastos; el análisis molecular de las mutaciones permite para algunos el pronóstico de la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico en nuestro paciente se corroboró por la cuantificación de la actividad enzimática de la GBA, que mostró una disminución marcada de la actividad enzimática (2,62 nM/h/mg proteína); lo mismo ocurrió en los padres y, a su vez, por la detección tanto en los padres como en el niño de la presencia de una mutación en el gen para GBA (K198E) que se ha descrito en los pacientes con EG [9]. Entonces, ambos portadores son asintomáticos, lo que concuerda con un patrón de herencia autosómico recesivo. En la actualidad, resulta posible el diagnóstico prenatal y la evaluación de portadores para familias de alto riesgo [10].

Hasta hace aproximadamente 20 años, se realizaba el tratamiento con medidas de soporte; la esplenectomía era una medida casi mandatoria en los pacientes con hiperesplenismo. Posteriormente, en la década de los noventa, se llevaron a cabo los primeros estudios de TRE y se tuvieron en cuenta los planteamientos de Brady et al y, posteriormente, los de Barton et al [11,12].

En principio se empleó para dichos fines alglucerasa (Ceredase-Genzyme®), que se obtenía fácilmente por la extracción y purificación de las placentas, y se administraba por vía endovenosa cada dos semanas, con una dosis inicial de 60 U/kg. En la actualidad, se cuenta con un agente similar, imiglucerasa, desarrollado con la tecnología del ADN recombinante (Cerezyme-Genzyme®) [1]. El Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease estableció los lineamientos vigentes en cuanto a la TRE en las formas neuropáticas de la EG [13].

En nuestro paciente se decidió administrar un curso de Cerezyme, con una buena y prometedora respuesta inicial, que permitió el tratamiento ambulatorio del niño; sin embargo, el paciente falleció dos meses después de haber iniciado este tratamiento, a causa de una neumonía. El uso de Cerezyme en pacientes pediátricos con formas neuropáticas de EG se ha comunicado en forma esporádica; en dos pacientes con parálisis bulbar se utilizó un esquema de dosificación similar al empleado en nuestro paciente (120 U/kg cada dos semanas) [14]. Durante el control

clínico de esos niños, los marcadores bioquímicos demostraron una respuesta sistémica incompleta a la TRE; sin embargo, el deterioro neurológico se desaceleró levemente, y los niños fallecieron a los 16 y 25 meses, respectivamente.

La TRE es, para muchos, inefectiva en la regresión de los signos neurológicos, y requiere un tratamiento prolongado de infusiones endovenosas, con la consecuente reducción de la calidad de vida y un alto costo. A pesar de ello, existen formas alternativas de tratamiento, como es la inhibición o reducción de sustratos. En este tipo de tratamiento, la acumulación de glicolípidos se contrarresta no por el reemplazo de la enzima deficiente, sino por la reducción de los sustratos para mejorar el equilibrio de la actividad residual de la enzima deficiente. El miglustat es un inhibidor de glucosilceramida sintetasa, enzima clave en la síntesis de glicosfingolípidos. La administración de miglustat a pacientes con EG tipo 1 atenúa la síntesis de glucocerebrósido, el sustrato de la enzima glucocerebrosidasa [15]. El European Working Group on Gaucher Disease establece su posición con respecto al uso de miglustat (*iminosugar N-butyldeoxynojirimycin*) en el tratamiento de pacientes con EG tipo 1 [16]. Actualmente, se realizan estudios clínicos con el empleo del miglustat en pacientes con EG tipo 3, enfermedad de Niemann-Pick tipo C y en la gangliosidosis GM2 [17].

El tratamiento sintomático, con inclusión de la cirugía ortopédica, libera el dolor óseo y también la esplenectomía puede tener utilidad en casos muy selectivos de pacientes con EG. Siguen las divergencias en cuanto al trasplante de médula ósea, y en el futuro la terapia génica podría ser curativa, en particular, para los pacientes con formas no neuropáticas [10]. En esta última se ha podido realizar con éxito *in vitro* la transferencia retroviral de glucocerebrosidasa en los fibroblastos de la piel de pacientes con EG [18].

**E. Espinosa García<sup>a</sup>, J.C. Pérez-Poveda<sup>a,b</sup>,  
O.Y. Echeverry<sup>c</sup>, L.A. Barrera-Avellaneda<sup>c</sup>**

Aceptado: 20.07.05.

<sup>a</sup> Servicio de Neuropediatría. Hospital Militar Central. <sup>b</sup> Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. <sup>c</sup> Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá DC, Colombia.

Correspondencia: Dra. Eugenia Espinosa García. Servicio de Neuropediatría. Hospital Militar Central. Transversal 3ª, n.º 49-00, piso 12 central. Bogotá DC, Colombia. E-mail: eugeniae@hotmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

- Mankin HJ, Rosenthal DI, Ramnik X. Gaucher disease: new approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 748-62.
- Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In Scriver CR, Beaudet AR, Valle D, Sly WS, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3635-68.
- Rice EO, Mifflin TE, Sakallah S, Lee RE, Sansieri CA, Barranger JA. Gaucher disease: studies of phenotype, molecular diagnosis and treatment. *Clin Genet* 1996; 49: 111-8.
- Orvisky E, Park JK, Parker A, Walker JM, Martin BM, Stubblefield BK, et al. The identification of eight novel glucocerebrosidase (GBA) mutations in patients with Gaucher disease. *Hum Mutat* 2002; 19: 458-9.
- Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A. Epidemiologic, clinical, biological and therapeutic aspects of Gaucher disease. *Presse Med* 2003; 32: 503-11.
- Frei KP, Schiffmann R. Myoclonus in Gaucher disease. *Adv Neurol* 2002; 89: 41-8.
- Shebani E, Johannesson M, Stromberg B, Roomans GM. A patient with type 2 Gaucher's disease with respiratory disease. *J Pediatr* 2003; 142: 209-10.
- Orvisky E, Park JK, Parker A, Walker JM, Martin BM, Stubblefield BK, et al. The identification of eight novel glucocerebrosidase (GBA) mutations in patients with Gaucher disease. *Hum Mutat* 2002; 19: 458-9.
- Desnick RJ. Gaucher disease: a century of delineation and understanding. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95: 1-30.
- Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 417-26.
- Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Comm* 1965; 18: 221-5.
- Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1913-6.
- Vellodi A, Bembi B, De Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Neuropathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 319-27.
- Campbell PE, Harris CM, Harris CM, Sirimanna T, Vellodi A. A model of neuronopathic Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 629-39.
- Moyses C. Substrate reduction therapy: clinical evaluation in type 1 Gaucher disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 29: 358: 955-60.
- Cox TM, Aerts JM, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease, et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 513-26.
- Cox TM. Substrate reduction therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 69-75.
- Sorge FL, Kuhl W, West C, Bleuter E. Complete correction of the enzymatic defect of type I of Gaucher disease fibroblasts by retroviral-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 906-9.

## Neuropatía motora multifocal axonal. A propósito de un caso

La neuropatía motora multifocal (NMM) se caracteriza por una debilidad asimétrica, multifocal, de distribución neurítica y de predominio en extremidades superiores. Los criterios diagnósticos se basan en el hallazgo de bloques de conducción motora en dos o más nervios, con exclusión de zonas de atrapamiento habitual, con neurografía sensitiva normal y ausencia de signos de afectación de primera motoneurona [1].

En ocasiones, el uso de criterios electromiográficos (EMG) estrictos puede no reconocer la posibilidad de neuropatías motoras potencialmente tratables, al obviar la variabilidad clínica en pacientes sin criterios electrofisiológicos definidos.

Recientemente, se han descrito dos series de pacientes afectos de NMM sin bloques de conducción; la primera de ellas con otras alteraciones de tipo desmielinizante [2], y la segunda con criterios estrictamente axonales, que se describe como axonopatía motora adquirida multifocal (MAMA) [3], pero con una respuesta al tratamiento que podría sugerir, en algunos casos, alteración desmielinizante asociada.

Describimos un nuevo caso de neuropatía motora multifocal axonal sin bloques de conducción, con respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IgIV).

Se trata de un varón de 44 años, sin hábitos tóxicos ni antecedentes familiares ni patológicos de interés, que se visita en el año 1998 en nuestro servicio por debilidad de curso progresivo en ambas manos, de dos años de evolución. La debilidad dificulta la realización de su trabajo habitual de tipo manual. No refiere síntomas sensitivos. Aporta un EMG realizado en otro centro que orienta hacia la posibilidad de enfermedad de motoneurona. En la exploración destaca atrofia de la musculatura tenar bilateral de predominio derecho, y el balance muscular según la escala MRC (del inglés *Medical Research Council*) objetiva una debilidad de abductor corto del pulgar (ACP) derecho 2/5 e izquierdo 4/5, extensor común de los dedos (ECD) y del carpo (EC) izquierdo 3/5. El examen de pares craneales, sensibilidad, RMP y coordinación, está dentro de la normalidad.

La resonancia magnética (RM) cervical no muestra alteraciones, y el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal. El estudio analítico, que incluye análisis inmunológico y determinación de anticuerpos antigangliósido, es también normal.

A los siete meses de evolución se objetiva un empeoramiento de la debilidad en ambas manos, y la exploración es la siguiente: ACP D 0/5, I 3/5, debilidad en la flexión de los dedos del lado derecho 4/5 y dudosa debilidad del tibial anterior derecho.

El examen electromiográfico muestra una neurografía sensitiva normal, disminución de la amplitud del PEM en el nervio mediano bilateral de predominio derecho y en el radial izquierdo y ondas F dentro de la normalidad (Tabla I).