

Enfermedad de Gaucher (homocigoto D409H/D409H): evolución con tratamiento enzimático sustitutivo

F. Castelló Girona^a, C. Domínguez Luengo^b, M. del Toro Riera^a y A. Chabás Bergon^c

^aServicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

^bCentro de Investigaciones en Bioquímica i Biología Molecular. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

^cInstituto de Bioquímica Clínica. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 310-312)

La enfermedad de Gaucher se debe a mutaciones en el gen que codifica la glucocerebrosidasa. La mutación D409H es la tercera más frecuente en España y produce un fenotipo particular con apraxia oculomotora y calcificaciones cardiovasculares de presentación tardía. Se comunica un paciente de 4 años de edad, homocigoto para la mutación D409H, que fue diagnosticado a los 45 días de vida y que inició tratamiento enzimático sustitutivo a la edad de 2 meses. Se expone su evolución a los 4 años de tratamiento.

Palabras clave:

Enfermedad de Gaucher. Mutación D409H. Tratamiento enzimático sustitutivo.

GAUCHER'S DISEASE WITH D409H/D409H GENOTYPE. EVOLUTION WITH ENZYME REPLACEMENT THERAPY

Gaucher's disease is caused by mutations in the gene encoding glucocerebrosidase. The D409H mutation is the third most frequent mutation in Spain and has been associated with a particular phenotype, including oculomotor apraxia and cardiac valvular calcifications in late childhood. We report a 4-year-old patient, homozygous for the D409H mutation, who was diagnosed with Gaucher's disease at the age of 45 days. Enzyme replacement therapy was started at the age of 2 months. We report the patient's evolution after 4 years of treatment.

Key words:

Gaucher's disease. D409H Mutation. Enzyme replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es una esfingolipidosis clínicamente heterogénea causada por mutaciones en el gen que codifica la glucocerebrosidasa lisosomal, enzima responsable de la hidrólisis intracelular de glucosilceramida. La consecuencia es el depósito de D-glucosilceramida (glucocerebrósido) en las células del sistema fagocitario mononuclear.

Existen tres tipos clásicos de enfermedad de Gaucher. El tipo 1, el más frecuente, se distingue de los tipos 2 y 3 por la falta de afectación primaria del sistema nervioso central (SNC). El tipo 2, la forma aguda neuronopática de la enfermedad, tiene un comienzo precoz con afectación grave del SNC y muerte en los primeros 2 años de vida. Los pacientes con el tipo 3 (subagudo neuronopático) presentan síntomas neurológicos de comienzo más tardío y un curso más crónico que el observado en el tipo 2. La hepatosplenomegalia, las lesiones óseas y la afectación ocasional de pulmones y otros órganos se dan en los tres tipos de esta enfermedad.

Se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo para las mutaciones más frecuentes como N370S que origina un fenotipo no neuronopático (tipo 1) o L444P que se asocia por lo general a un intenso fenotipo neuronopático. En la población Norrbottniàna la mutación L444P produce el tipo 3, pero otros pacientes homocigotos para L444P desarrollan el tipo 2 de la enfermedad.

Recientemente se ha descrito el genotipo D409H/D409H que se asocia a una forma única de enfermedad de Gaucher de tipo 3. Se observa en pacientes de origen tan di-

Correspondencia: Dr. F. Castelló Girona.

Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

P.^o Vall d'Hebrón, 119-129. 08035 Barcelona.

Correo electrónico: secrepa@cs.vhebron.es

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

verso como españoles, árabes, japoneses, ingleses, alemanes. Todos estos pacientes desarrollan una apraxia oculomotora y una enfermedad cardíaca valvular con calcificaciones cardiovasculares, algunos presentan opacidades corneales, la visceromegalia suele ser mínima.

En los pacientes japoneses se ha descrito además sordera neurosensorial, hernia y deformación de los dedos de los pies.

Se han descrito 7 pacientes afectados de enfermedad de Gaucher con genotipo D409H/D409H.

Entre los pacientes españoles D409H es la tercera mutación más frecuente.

Los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher pueden beneficiarse de tratamiento enzimático sustitutivo. Este tratamiento es de uso corriente en el tipo 1¹ y es también aceptado en el tipo 3^{2,3}; no tiene indicación en el tipo 2.

El paciente que se comunica representa la segunda familia D409H/D409H identificada en España⁴ y es el primer enfermo D409H/D409H que ha recibido tratamiento enzimático sustitutivo. En la actualidad, a la edad de 4 años, lleva 4 años en tratamiento.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trataba de un lactante varón, primer hijo de padres sanos no consanguíneos de un embarazo de 41 semanas de gestación. Pesó al nacer 2.430 g. A la semana de vida se detecta hepatomegalia de 2 cm y esplenomegalia de 3,5 cm. A los 45 días de vida acude por aumento progresivo del perímetro abdominal e irritabilidad. Se palpaba hepatomegalia de 5 cm y esplenomegalia de 8 cm. Fue diagnosticado de enfermedad de Gaucher: la actividad de la betaglucosidasa en leucocitos fue de 0,05 nmol/min/mg proteína equivalente al 22,7% de los controles y de 0,168 nmol/min/mg proteína equivalente al 2,9% de los controles en los fibroblastos cultivados.

Datos analíticos. Hematíes, $3,3 \times 10^{12}/l$, hemoglobina, 9,2 g/dl, plaquetas, $157 \times 10^9/l$, leucocitos, normales. GOT, 89 U/l, GPT, 82 U/l, GGT, 297 U/l, colesterol, 101 mg/dl, triglicéridos, 254 mg/dl, Apo A1, 110 mg/dl, Apo B, 83 mg/dl, fosfatasa ácida, 39 U/l (valores normales < 12). Aspirado de medula ósea, normal.

Exploraciones complementarias. Radiografía de tórax y huesos, normales. Examen oftalmológico y neurológico, normales. Potenciales evocados visuales y auditivos, normales. Ecografía cerebral, normal. Ecocardiografía: normal.

Análisis de la mutación. El paciente es homocigoto para la mutación D409H⁴. Ambos progenitores son heterocigotos para esta mutación. Esta familia solicitó un diagnóstico prenatal en un embarazo posterior, se comprobó déficit de actividad betaglucosidasa en amniocitos cultivados y mutación D409H en homocigosis. Se interrumpió el embarazo y el diagnóstico de enfermedad de Gaucher se confirmó en el tejido fetal. En un tercer embarazo el diagnóstico prenatal puso de manifiesto la normalidad del feto.

Evolución. A la edad de 2 meses se inició tratamiento con alglucerasa en dosis de 50 U/kg cada 2 semanas, que se sustituyó a la edad de 2 años por imiglucerasa, tratamiento que se mantiene en la actualidad en que cuenta 4 años. La dosis actual es de 27 U/kg cada 2 semanas.

La respuesta clínica al tratamiento ha sido la siguiente: estado general bueno, desaparición de la hepatomegalia y reducción de la esplenomegalia a 1 cm por debajo del reborde costal, desarrollo estatural y ponderal normal, densitometría ósea y radiología ósea normales, hemograma normal, fosfatasa ácida alrededor de 20 U/l, perfil lipídico normal, la quitotriosidasa plasmática de 2.221 nmol/h/ml al inicio del tratamiento se ha ido reduciendo hasta valores entre 514 y 948 nmol/h/ml. La ecocardiografía realizada a los 4 años de edad es normal. En el control neurológico practicado a la misma edad se observa un trastorno de la motilidad ocular compatible con el inicio de una apraxia oculomotora.

DISCUSIÓN

Entre las más de 100 mutaciones identificadas en el gen de la glucocerebrosidasa, dos de ellas, N370S y L444P, son mayoritarias (55-65% de los alelos mutados). Los pacientes españoles afectados de enfermedad de Gaucher muestran una muy elevada prevalencia del alelo N370S que es del 44,3% (60% en el tipo 1). La L444P es la segunda mutación más frecuente (25,7%). El alelo D409H es la tercera mutación más prevalente (5,7%) entre la población española^{5,6}.

Se han descrito muy pocos casos de pacientes homocigotos para la mutación D409H. Los pacientes homocigotos para la mutación D409H presentan un tipo de enfermedad de Gaucher con características clínicas que les diferencia de los clásicos tipo 1 (no neuronopático), 2 (neuronopático agudo de comienzo precoz) y 3 (neuronopático tardío); pueden presentar oftalmoplejía, apraxia oculomotora y alteraciones cardiovasculares. En algunos pacientes homocigotos para la mutación D409H^{7,8}, la oftalmoplejía puede aparecer de forma precoz; en otros se presenta de forma más tardía⁹. Las anomalías cardiovasculares consistentes en calcificaciones valvulares suelen manifestarse de forma tardía^{7,9}.

La enfermedad de Gaucher es la primera enfermedad lisosomal de depósito por glucosfingolípidos en la que se ha utilizado con éxito un tratamiento enzimático sustitutivo, que constituye el tratamiento de elección en la enfermedad de Gaucher.

En un primer tiempo se usó la alglucerasa (Ceredase®), fármaco semisintético obtenido a partir de la betaglucocerebrosidasa placentaria humana, la cual es sometida a una posterior modificación que conduce a la exposición de residuos manosa que son reconocidos por los macrófagos. Desde 1998 se usa la imiglucerasa (Cerezyme®), fármaco totalmente sintético producido por ingeniería genética y la alglucerasa se ha retirado del mercado.

El tratamiento enzimático sustitutivo reduce el volumen de la visceromegalia, recupera la velocidad de crecimiento y normaliza la citopenia. No se ha demostrado en cambio buena respuesta de los cambios esqueléticos. Las enzimas alglucerasa o amiglucerasa no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no parecen tener efecto sobre las alteraciones neurológicas.

Este tratamiento está pues indicado en la enfermedad de Gaucher tipo 1 y no tiene utilidad en la de tipo 2. En la de tipo 3, se ha usado con buenos resultados^{2,3}, sobre las manifestaciones no neurológicas, observándose incluso algún efecto beneficioso sobre la apraxia oculomotora³ y sobre la ataxia². La respuesta al tratamiento se valora en función de los siguientes parámetros: la evolución de la visceromegalia, el crecimiento, las alteraciones óseas, los datos hematológicos, la fosfatasa ácida, el perfil lipídico y los valores de quitotriosidasa plasmática.

La quitotriosidasa es una enzima producida por los macrófagos activados; su concentración plasmática alcanza valores muy elevados en la enfermedad de Gaucher (entre 2.300 y 36.000 nmol/h/ml) y es un reflejo del contenido total del cuerpo en células de Gaucher^{10,11}. La actividad de la quitotriosidasa disminuye con el tratamiento enzimático sustitutivo y es uno de los mejores marcadores para medir la eficacia de éste^{10,11}.

El tratamiento puede iniciarse con dosis de imiglucerasa entre 30-60 U/kg/2 semanas. A los 6 meses se valoran los parámetros antes citados y si la respuesta es buena se puede reducir en el 25% la dosis inicial; tras una nueva valoración a los 12 meses puede reducirse la dosis al 50% de la inicial si la respuesta sigue siendo correcta, llegando así de forma progresiva a la dosis mínima útil. Nuestro paciente inició el tratamiento a la edad de 2 meses. Presentaba visceromegalia masiva que contrastaba con la escasa o nula hepatosplenomegalia (HEM) habitualmente observada en los pacientes homocigotos para la mutación D409H; esta HEM puede considerarse como demostrativa de la heterogeneidad fenotípica del genotipo D409H/D409H. La respuesta del enfermo al tratamiento enzimático sustitutivo ha sido buena observándose desarrollo estaturponderal normal, reducción de la visceromegalia, normalidad de los datos hematológicos, reducción de los valores plasmáticos de quitotriosidasa hasta valores correctos para una enfermedad de Gaucher tratada. Éste no ha impedido, sin embargo, la aparición de apraxia oculomotora detectada a los 4 años de edad. No sabemos si el tratamiento enzimático sustitutivo podrá prevenir la aparición de las alteraciones cardiovasculares descritas en los pacientes homocigotos para la mutación D409H; en el caso de que no aparecieran, no sabríamos

si es consecuencia del tratamiento precoz o de la heterogeneidad fenotípica.

Existe otro enfoque terapéutico de la enfermedad de Gaucher que va dirigido a la disminución de la biosíntesis de glucocerebrósido disminuyendo así la acumulación del sustrato, y permitiendo que la actividad enzimática residual pueda catabolizar el sustrato enzimático acumulado. En un ensayo terapéutico sobre 28 enfermos adultos, la administración por vía oral de OGT918 (N-butildesoxinójirimicina), un inhibidor de la glucosiltransferasa, enzima que cataliza la formación de glucocerebrósido, ha conseguido una mejoría clínica evidente¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1913-1916.
2. Erikson A, Astróin M, Manson JE. Enzyme infusion therapy of the Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1995; 26: 203-207.
3. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy in typo III Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 203-204.
4. Chabas A, Gort L, Monfort M, Castelló F, Dominguez MC, Grinberg D. Recurrence of the D409H mutation in Spanish Gaucher disease patients: description of a new homozygous patient and haplotype analysis. *J Med Genet* 1998; 35: 775-777.
5. Cormand B, Vilageliu LI, Burguera J, Chabás A. Gaucher disease in Spanish patients: analysis of eight mutations. *Hum Mutat* 1995; 5: 303-309.
6. Chabás A, Cormand B, Balcells S. Neuronopathic and non-neuronopathic presentation Gaucher disease in patients with the third most common mutation (D409H) in Spain. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 798-800.
7. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995; 346: 1000-1003.
8. Vyama E, Uchino M, Ida H. D409H/D409H genotype in Gaucher-like disease. *J Med Genet* 1997; 34: 175-177.
9. Chabás A, Cormand B, Grinberg D. Unusual expression of Gaucher's disease; cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet* 1995; 32: 740-742.
10. Hollak CEM, Van Weely S, Van Oers MHJ, Cherts JMFG. Marked elevations of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288-1292.
11. Young E, Chatterton C, Vellodi A, Winchester B. Plasma chitotriosidase activity in Gaucher disease patients who have been treated either by bone marrow transplantation or by enzyme replacement therapy with alglucerasa. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 595-602.
12. Cox T, Lachmann R, Hollak C. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-Butyldeoxynójirimycin (OGT918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355: 1481-1485.