



# Alteraciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en un hospital pediátrico en México: serie de casos

## Neurological disorders in patients with type 1 Gaucher disease in a pediatric hospital in Mexico: case series

Andrea del Rocío Quiroz-Saavedra, Leticia Munive-Báez, Luis Carbajal-Rodríguez

### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Gaucher es la esfingolipidosis más común causada por mutaciones del gen *GBA1*, ubicado en el cromosoma 1 (*1q21*), que codifica la enzima glucocerebrosidasa. La presentación clínica de la enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) es variable, aunque la característica más importante es la ausencia de deterioro neurológico.

**OBJETIVO:** Describir las características demográficas y las manifestaciones neurológicas de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico genético, enzimático, o ambos, de enfermedad de Gaucher tipo 1, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

**RESULTADOS:** Se identificaron 7 pacientes de género masculino con enfermedad de Gaucher tipo 1. Durante el examen físico no se identificó deterioro neurológico progresivo, sino características aisladas no concluyentes.

**CONCLUSIONES:** Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 son inespecíficas. Es importante realizar evaluaciones neurofisiológicas anuales completas y evaluaciones neurocognitivas para conocer mejor el perfil neurológico de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Gaucher; enfermedad lisosomal; esfingolipidosis.

### Abstract

**INTRODUCTION:** Gaucher's disease is the most common sphingolipidosis caused by mutations in the *GBA1* gene, located on chromosome 1 (*1q21*) which codifies for glucocerebrosidase enzyme. Clinical presentation of Gaucher's disease type 1 (GD1) is variable, although the significant feature is the absence of neurological impairment. We consider that GD is a spectrum in which we could find neurological manifestations at the central and peripheral levels in all types.

**OBJECTIVE:** To describe the demographic characteristics and neurological alterations described in the physical examination in patients with GD1.

**MATERIALS AND METHODS:** A observational, retrospective, cross-sectional, and descriptive study was made. The records of patients diagnosed and/or evaluated with genetic, enzymatic diagnosis, or both, of type 1 Gaucher disease, cared for in the Instituto Nacional de Pediatría, are included between January 2013 and December 2018.

**RESULTS:** Seven male patients with a diagnosis of Gaucher type 1 were identified. In the physical examination, there was not identified progressive neurological deterioration but only non-conclusive isolated features.

**CONCLUSION:** The neurological manifestations in this pathology are non-specific. It is essential to perform full annual neurophysiological evaluations and neurocognitive evaluation to get a better knowledge of the neurological profile of this pathology.

**KEYWORDS:** Gaucher disease; Lysosomal disorder; Sphingolipidosis.

Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 6 de febrero 2020

**Aceptado:** 15 de mayo 2020

### Correspondencia

Andrea del Rocío Quiroz Saavedra  
rosayo\_28@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Quiroz-Saavedra AR, Munive-Báez L, Carbajal-Rodríguez L. Alteraciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en un hospital pediátrico en México, serie de casos. Acta Pediatr Mex 2020; 41(4): 153-8.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por depósito lisosomal son un grupo de alteraciones hereditarias heterogéneas, causadas por mutaciones en los genes que codifican la función de las enzimas lisosómicas, necesarias para la degradación de diversas macromoléculas complejas. La disfunción lisosómica resultante genera desórdenes celulares y anomalías clínicas.

En un grupo de enfermedades por depósito lisosomal, las esfingolipidosis alteran la capacidad de degradación enzimática de los metabolitos.<sup>1</sup> La enfermedad de Gaucher (OMIM # 230800, ORPHA355) es la esfingolipidosis más común. Se describió por primera vez en 1882, en un paciente con esplenomegalia sin leucemia. La enfermedad de Gaucher es una alteración genética rara, autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *GBA1*, ubicado en el cromosoma 1 (*1q21*) que codifica la enzima glucocerebrosidasa. Aunque se han descrito más de 300 mutaciones en el gen *GBA1*,<sup>2</sup> la enfermedad de Gaucher también puede originarse por la deficiencia en el activador de Gcasa: la saposina C.<sup>3</sup> Si bien el fenotipo es variable, se han informado tres formas clínicas de la enfermedad.<sup>4</sup> La prevalencia de la enfermedad de Gaucher es de 1 en 75,000 nacidos vivos. La enfermedad de Gaucher tipo 1 es la forma más común de la alteración (85%).<sup>5</sup>

La enfermedad de Gaucher implica un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su baja prevalencia, lo que provoca el inicio tardío del tratamiento, mayor morbilidad repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 son variables; sin embargo, la característica más importante es la ausencia de deterioro neurológico. Las manifestaciones viscerales se

han asociado predominantemente con el tipo 1 de la enfermedad. Hasta la fecha no existe información de las alteraciones neurológicas en la mayoría de los casos. Recientemente se describieron algunos fenotipos asociados con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la afectación de los nervios periféricos.<sup>6</sup>

Con base en lo anterior, la enfermedad de Gaucher expresa diversas manifestaciones neurológicas centrales y periféricas en todos sus tipos; por tanto, el objetivo de este estudio es describir las características demográficas y las alteraciones neurológicas de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, llevado a cabo para determinar los problemas neurológicos en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico genético, enzimático, o ambos, de enfermedad de Gaucher tipo 1, atendidos en el Departamento de Neuropediatría del Instituto Nacional de Pediatría, entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

## RESULTADOS

Se identificaron 7 pacientes de género masculino con enfermedad de Gaucher tipo 1. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 14 meses (límites inferior y superior: 3 a 24 meses [2 años]). La mediana de edad al momento del estudio fue de 5 años y dos meses (límites: 2 años y tres meses a 8 años y siete meses). Seis pacientes comenzaron la terapia de reemplazo enzimático al momento del diagnóstico (85.7%) y 1 la inició un mes después de su confirmación



diagnóstica (14.3%). Actualmente, todos continúan con terapia de reemplazo enzimático.

**Cuadro 1**

En relación al antecedente perinatal, un paciente tuvo trabajo de parto prolongado y dificultad respiratoria, y otro manifestó hiperbilirrubinemia. Respecto de los hallazgos antropométricos, 4 mostraron percentiles de peso menor de 25% y 5 tuvieron percentiles de talla menores de 25%.

**Cuadro 2**

Al evaluar el desarrollo neurológico, 2 pacientes presentaron retraso del neurodesarrollo. Al analizar las características de estos pacientes identificamos que uno tenía diagnóstico de desnutrición crónica severa, hipoestimulación en el hogar y privación social severa, sin reporte de datos asociados con pérdida de habilidades adquiridas. En el otro paciente se observó retraso en el neurodesarrollo y mutación de L444P. En ambos pacientes se confirmó el trastorno anártrico de lenguaje.

Durante el examen físico-neurológico se encontró apraxia oculomotora leve en un paciente. Respecto a la evaluación de los pares craneales, se reportaron alteraciones en 2 (28.5%) pacientes: uno con pérdida auditiva y otro con parálisis

del sexto par craneal derecho con abducción limitada. Se encontró hiperreflexia en 2 (28.5%) casos, nistagmus de acomodación en 2 (28.5%) y 1 (14.3%) con evaluación de sensibilidad, que se informó normal. La marcha se reportó anormal en 1 (14.2%) paciente, en quien se observó retraso en el inicio de la marcha cuando tenía 1 año y 6 meses de edad. **Cuadro 3**

Al revisar los archivos de neuroimagen, solo 3 pacientes contaron con resonancia magnética, pero no mostraron alteraciones. El examen neurofisiológico de la conducción nerviosa no se realizó en ningún paciente y solo uno, por su antecedente de hiperbilirrubinemia, tuvo potenciales evocados auditivos del tallo cerebral reportados sin alteraciones.

Ninguno de los pacientes ha tenido bradicinesia, hipomimia facial o alguna manifestación sugerente de parkinsonismo; sin embargo, se identificaron otras manifestaciones: trastornos del sueño en un caso y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en otro.

**DISCUSIÓN**

Al identificar pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 se encontró que la prevalencia

**Cuadro 1.** Características demográficas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Caso	Sexo	Edad (años y meses)	Genotipo o determinación enzimática	Edad al diagnóstico	Edad de inicio de TRE
1	Hombre	2 a 3 meses	L444P	3 meses	3 meses
2	Hombre	3 a 4 meses	p.L438p	5 meses	5 meses
3	Hombre	4 a 6 meses	c.1448T<CL444P	8 meses	8 meses
4	Hombre	5 a 2 meses	GCasa < 0.11 _m/h	1 a 2 meses	1 año y 2 meses
5	Hombre	7 a 5 meses	c.1448T>CpL483P GCasa 1.8 _m/h	1 a 2 meses	1 año y 2 meses
6	Hombre	8 a 4 meses	1448C	7 meses	8 meses
7	Hombre	8 a 7 meses	C.463T >C	2 años	2 años

a: años; m: meses; TRE: terapia de reemplazo enzimático; Gcasa: glucocerebrosidasa.

fue más alta que la tipo 3, de manera similar a lo reportado en la bibliografía internacional,<sup>7,8</sup> donde se informa una prevalencia, incluso, de 95% para la enfermedad de Gaucher tipo 1. Aunque en este estudio se identificaron pacientes de género masculino, la bibliografía no reporta un predominio de sexo para la enfermedad.<sup>9</sup>

Respecto a los hallazgos antropométricos, 57.1 y 71.4% de los niños tuvieron percentiles de crecimiento en peso y talla iguales o menores de 25%,

respectivamente. Esto difiere de lo reportado por Elstein en 2018,<sup>10</sup> quien encontró que 49.1% de sus pacientes mostraron percentiles de crecimiento en altura y peso iguales o menores de 25%.

Comparado con otras series,<sup>10,11</sup> este estudio considera la inclusión de antecedentes perinatales como posibles covariados que modifican la evolución clínica-neurológica, encontrando en dos de los pacientes una posible relación en las manifestaciones neurológicas (hiperreflexia y trastorno por déficit de atención e hiperactividad).

**Cuadro 2.** Características antropométricas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Caso	Peso (kg)	Percentil del peso	Z-score del peso	Talla (cm)	Percentil de la talla	Z-score de la talla
1	12.5	42.1	-0.88 z	87.1	24.2	-0.26 z
2	13.5	18.4	-0.93 z	93	6.7	-1.49 z
3	14.5	9.7	-1.70 z	97	1.4	-2.34 z
4	14	1.4	-2.76 z	94	0.3	-3.90 z
5	23.9	54	-0.33 z	121.8	57.9	-0.85 z
6	24.3	38.2	-0.99 z	126.5	50	-0.98 z
7	21.5	21.2	-2.18 z	119	15.9	-2.49 z

**Cuadro 3.** Hallazgos en el examen físico-neurológico de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Caso	PC	ROT	FM	TM	Marcha	Nistagmus	Temblor	Cerebeloso	Sensibilidad
1	Normales	Normales	Normal	Normal	Retraso en inicio de marcha	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
2	Normales	Normales	Normal	Normal	Normal	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
3	Normales	Hiperreflexia	Normal	Normal	Normal	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
4	Anormal (VI PC)	Normales	Normal	Normal	Normal	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado
5	Normales	Hiperreflexia	Normal	Normal	Normal	Fijación	No realizado	No realizado	No realizado
6	Normales	Normales	Normal	Normal	Normal	Fijación	No realizado	No realizado	No realizado
7	Anormal (VIII PC)	Normales	Normal	Normal	Normal	Ausente	Ausente	Normal	Normal

PC: pares craneales; ROT: reflejos osteotendinosos; FM: fuerza muscular; TM: tono muscular.



En el examen físico no se identificó deterioro neurológico. Las alteraciones de los nervios craneales no son específicas; por tanto, no puede establecerse un perfil específico de manifestaciones neurológicas en esta serie de pacientes. Un caso tenía apraxia oculomotora, pero no se encontró ninguna manifestación neurológica adicional. Otro paciente tuvo alteraciones auditivas, con subsiguiente mejoría clínica. Este caso en particular tiene varios factores que pueden estar implicados (desnutrición e hipoestimulación), por lo que es cuestionable la etiología puramente neurológica del retraso del desarrollo psicomotor. Otro paciente con parálisis del sexto nervio y trastorno por déficit de atención e hiperactividad tuvo antecedentes perinatales de parto prolongado con dificultad respiratoria al nacer, incluso el padre tenía antecedente de TDAH. Dos pacientes se diagnosticaron con hiperreflexia, sin correlación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1, encontrando solo en uno de ellos el antecedente de hiperbilirrubinemia.

En ninguno de los pacientes fue posible identificar manifestaciones extrapiramidales o sugerentes de parkinsonismo; por tanto, no puede especificarse si la ausencia de datos se relaciona con la ausencia real de la manifestación, la temporalidad de la evaluación o representa un sesgo de la información. En la evaluación de los estudios de neuroimagen no se encontraron alteraciones estructurales; desafortunadamente, las secuencias realizadas no incluyeron tractografía cerebral ni secuencias específicas para mielina, pues según lo reportado por Kang en 2018,<sup>12</sup> las alteraciones en sustancia blanca, incluso antes de las manifestaciones clínicas neurológicas, son hallazgos importantes.

Puesto que la enfermedad de Gaucher tipo 1 comparte mecanismos fisiopatológicos con la

tipo 3, se consideró la posibilidad de un espectro clínico de manifestaciones neurológicas. La clasificación actual de la enfermedad de Gaucher no es perfecta. Existe variabilidad en las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad. Actualmente no es posible predecir quienes tendrán manifestaciones neurológicas, considerando que los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 muestran alteraciones en el sistema nervioso central o periférico en cualquier momento durante su evolución, sin que necesariamente evolucionen a la enfermedad tipo 3.

Aunque la ausencia o presencia de algunas mutaciones se ha relacionado con riesgo de enfermedad neuropática (ausencia de la mutación para N370S), no todas las mutaciones son sugerentes de enfermedad neurológica progresiva, por ejemplo: la mutación L444P no es patognomónica de la enfermedad de Gaucher tipo 3, porque también puede expresarse en el tipo 1 y 2 de la enfermedad.<sup>13</sup> Las manifestaciones neurológicas pueden comenzar sutilmente, sin tener una evolución catastrófica, y generar un sesgo al establecer el diagnóstico en los subtipos de la enfermedad de Gaucher, lo que explicaría un posible subdiagnóstico de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

En este estudio no pudimos establecer el perfil clínico-neurológico en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Es necesaria la sistematización en el enfoque diagnóstico, a través del examen físico neurológico completo y la realización de velocidades de conducción nerviosa en todos los pacientes, pues como lo demostraron Pastores y sus colaboradores,<sup>14</sup> se puede encontrar neuropatía periférica en 93% de los casos. También debe solicitarse la resonancia magnética funcional, con tractografía y secuencias específicas para la evaluación de mielina.

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher son inespecíficas. Es importante realizar evaluaciones clínicas y neurofisiológicas anuales completas y valoraciones neurocognitivas, con la intención de un mejor conocimiento del perfil neurocognitivo de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Ginzburg L, et al. The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. *Semin. Cell Dev Biol* 2004;15:417-431. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2004.03.003>
2. Hruska KS, et al. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-583. <https://doi.org/10.1002/humu.20676>
3. Vaccaro AM, et al. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum Mol Genet* 2010;19:2987-2997. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq204>
4. Sidransky E. Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discov Med* 2012;14:273-281.
5. Stirnemann J, et al. The French Gaucher's disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:77. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-77>
6. Sidransky E, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1651-1661. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0901281>
7. Charrow J, et al. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-2843. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.18.2835>
8. Mehta A, et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. *Mol Genet Metab* 2017;122(3):122-129. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.002>
9. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008;372:1263-1271. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61522-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61522-6)
10. Elstein D, et al. Children with type 1 Gaucher disease: Changing profiles in the 21st century. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:93-96. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.009>
11. Capablo JL, et al. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(2):219-222. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.111518>
12. Kang H, et al. Brain white matter microstructural alterations in children of type I Gaucher disease characterized with diffusion tensor MR imaging. *Eur J Radiol* 2018;102:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.014>
13. Koprivica V, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000;66:1777-1786. <https://doi.org/10.1086/302925>
14. Pastores GM, et al. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(7):641-645. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000005623.60471.51>