

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.16

Enfermedad de Gaucher

Gaucher's disease.

Sahian Flores Guerrero, Fernando Romero Aguilar, Ana Lucía Luna Sada, Pablo Adán Vacio Marrufo, Rafael Cabrales García, Sergio Armando Flores Carranza

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Gaucher es un trastorno lisosomal poco frecuente, caracterizado por citopenias, hepatosplenomegalia, alteraciones óseas y retraso del crecimiento. El diagnóstico se confirma mediante pruebas enzimáticas y genéticas que evidencian deficiencia de β -glucocerebrosidasa y mutaciones en el gen GBA. El tratamiento de elección es la terapia de reemplazo enzimático.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 7 años con antecedente de epistaxis, trombocitopenia y visceromegalia. La biopsia de médula ósea mostró células compatibles con enfermedad por depósito lisosomal. Se confirmó enfermedad de Gaucher mediante deficiencia enzimática, concentraciones elevadas de liso-Gb1 y la identificación de variantes patogénicas bialélicas en el gen GBA.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Gaucher con frecuencia se subdiagnostica. Su reconocimiento clínico es decisivo, especialmente en pacientes pediátricos con trombocitopenia e hiperesplenismo no explicados. El diagnóstico y tratamiento temprano mejoran el pronóstico y la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Gaucher; deficiencia de β -glucocerebrosidasa; citopenia; esplenomegalia.

Abstract

BACKGROUND: Gaucher's disease is a rare lysosomal disorder characterized by cytopenias, hepatosplenomegaly, bone abnormalities, and growth delay. Diagnosis is confirmed through enzymatic and genetic testing showing β -glucocerebrosidase deficiency and GBA gene mutations. Enzyme replacement therapy is the treatment of choice.

CLINICAL CASE: A 7-year-old female patient with a history of epistaxis, thrombocytopenia, and visceromegaly. Bone marrow biopsy revealed cells compatible with a lysosomal storage disorder. Gaucher's disease was confirmed by enzymatic deficiency, elevated liso-Gb1 levels, and biallelic pathogenic variants in the GBA gene.

CONCLUSIONS: Gaucher's disease is frequently underdiagnosed. Early clinical recognition is essential, especially in pediatric patients with unexplained thrombocytopenia and hypersplenism. Prompt diagnosis and treatment improve prognosis and quality of life.

KEYWORDS: Gaucher's disease; β -glucocerebrosidase deficiency; Cytopenia; Splenomegaly.

Medicina interna, Hospital General de Zacatecas 26, ISSSTE, Zacatecas, México.

Recibido: 16 de junio 2024

Aceptado: 25 de mayo 2025

Correspondencia

Sahian Flores Guerrero
fsahian376@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Flores-Guerrero S, Romero-Aguilar F, Luna-Sada AL, Vacio-Marrufo PA, Cabrales-García R, Flores-Carranza SA. Enfermedad de Gaucher. Hematol Méx 2025; 1: 1-7.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Gaucher es un trastorno por depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva,¹ causada por mutaciones en el gen *GBA1*, en el cromosoma 1q21,² descrita en 1882 por Philippe Charles Ernest Gaucher. Su incidencia en la población general se estima entre 1 por cada 50,000 a 100,000 individuos, con una prevalencia mayor en la población judía askenazí, donde puede alcanzar 1 por cada 850 nacimientos.¹

La enfermedad de Gaucher es ocasionada por deficiencia en la actividad de la β-glucosidasa ácida, que escinde el enlace β-glucosídico de la glucosilceramida (intermediario normal del catabolismo de glicolípidos a ceramida y glucosa),³ lo que conduce a la acumulación de glucocerebrósido en las células del sistema macrófago-monocito,³ causando citopenias, hepatoesplenomegalia, alteraciones en el sistema nervioso central e infiltración de médula ósea, generando osteopenia, fracturas patológicas, osteoesclerosis (aumento anormal de la densidad ósea), osteonecrosis (muerte del tejido óseo), crisis óseas (episodios agudos de dolor intenso y súbito óseo) y retraso en el crecimiento.⁴ Además suele asociarse con pubertad retrasada⁵ y deformidad en matraz de Erlenmeyer (alteración morfológica de huesos largos, donde la metáfisis muestra un ensanchamiento anómalo y la transición entre diáfisis y metáfisis es más amplia).⁶

Según su manifestación clínica, la enfermedad de Gaucher se clasifica en tres tipos: el 1 (no neuropático) es el más frecuente y se caracteriza por manifestaciones sistémicas variables sin afectación del sistema nervioso central. El tipo 2 (neuropático agudo) es una forma rara y agresiva, con disfunción neurológica grave y esperanza de vida generalmente menor a dos años).³ Por último, el tipo 3 (neuropático subagudo o crónico), el segundo en frecuencia, se manifiesta por ataxia, movimientos sacádicos oculares, crisis

epilépticas, infiltración de válvulas cardíacas y cifosis.⁷

El diagnóstico se confirma a través de pruebas enzimáticas o genéticas basadas en sangre. No obstante, la falta de conocimiento de los servicios de diagnóstico disponibles, junto con las limitaciones en su accesibilidad y costo, suelen excluir estas pruebas del análisis sanguíneo rutinario.⁸

En la actualidad existen dos enfoques para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher: la terapia de reemplazo enzimático y la de reducción de sustrato. Esta última reduce la cantidad de glucoceramida al inhibir su síntesis, mientras que la terapia de reemplazo enzimático se dirige contra los macrófagos y aumenta la descomposición de los glicolípidos acumulados, por lo que es eficaz en el tratamiento de las complicaciones viscerales y hematológicas.⁴

La terapia de reemplazo enzimático se recomienda para todos los niños y adolescentes con enfermedad de Gaucher tipos 1 y 3, y se considera una alternativa para adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1. Sin embargo, se ha demostrado que estas terapias no detienen ni ralentizan el avance de las manifestaciones neurológicas.⁵

Los objetivos generales de la terapia incluyen: normalizar las concentraciones de hemoglobina, aumentar las plaquetas por encima de 100,000/mm³, reducir la visceromegalia, prevenir la enfermedad pulmonar y las complicaciones óseas.⁶ Además, se busca optimizar los *PROMs* (*patient-reported outcome measures*) que incluye: calidad de vida, grado de fatiga y participación social.⁹ Éstos reflejan la autopercepción del paciente y se reconocen como elementos decisivos en la evaluación integral de la enfermedad,⁹ aportando información valiosa para la toma de decisiones clínicas, el desarrollo de directrices y la formación de políticas de salud.¹⁰

En México, según el artículo 224 Bis de la Ley General de Salud, se consideran enfermedades raras las que tienen una prevalencia no mayor a 5 personas por cada 10,000 habitantes.¹¹

Actualmente en México se incluyen 23 padecimientos en la categoría de enfermedades raras; en 2017 se incluyó a la enfermedad de Gaucher con el código ER520170704E752.¹¹

Se comunica el caso de una paciente diagnosticada con enfermedad de Gaucher. Este reporte de caso se hizo siguiendo los principios éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del tutor legal de la paciente para el manejo clínico, la recolección de datos y su publicación, garantizando la confidencialidad y anonimato de la información presentada.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 7 años, sin antecedentes patológicos relevantes, que acudió a consulta de hematología pediátrica en medio particular debido a episodios recurrentes de epistaxis y trombocitopenia. Se diagnosticó trombocitopenia inmunitaria primaria y se inició tratamiento con esteroide y azatioprina. Tras seis meses de tratamiento sin una mejoría clínica significativa, la paciente fue referida a nuestra unidad para evaluar opciones diagnósticas y terapéuticas alternativas.

A la exploración física la paciente no mostró datos de retraso en el crecimiento. Se identificó hepatomegalia, con un borde hepático palpable a 3 cm por debajo del reborde costal, y esplenomegalia, con el polo inferior próximo a los cuadrantes abdominales inferiores. En términos neurológicos, estaba alerta, con pupilas simétricas y normorreactivas, movimientos oculares preservados, sin alteraciones en los nervios del cráneo. El sistema motor y sensitivo eran nor-

males, reflejos de estiramiento muscular (++) de manera global, sin ataxia ni reflejos patológicos.

Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes resultados: hemoglobina 12.2 g/dL, hematocrito 36.3%, volumen corpuscular medio 76 fL, leucocitos $4.1 \times 10^9/L$, neutrófilos $2.05 \times 10^9/L$, plaquetas $71,000/mm^3$, prueba de Coombs directa negativa, deshidrogenasa láctica 198 U/L, ferritina 180 ng/mL, serología negativa para síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos y lupus eritematoso sistémico. La prueba de fragilidad osmótica y la electroforesis de hemoglobina se habían practicado inicialmente y fueron normales. El ultrasonido abdominal mostró hepatomegalia y esplenomegalia, con longitud esplénica de 14.28 cm.

El estudio de la biopsia de médula ósea de la cresta ilíaca derecha (**Figura 1**) reportó enfermedad por depósito lisosomal, con celularidad del 90%, relación mieloide-eritroide de 3:1 y ma-

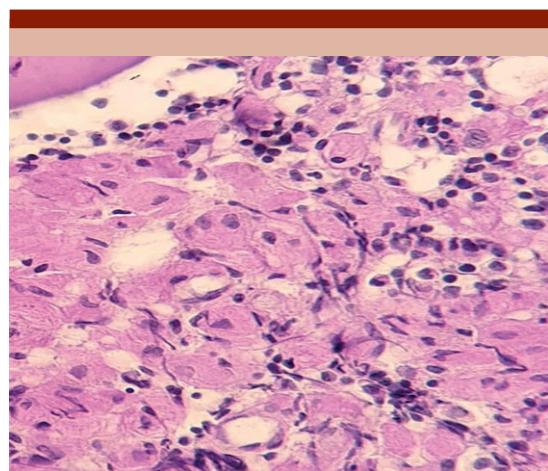


Figura 1. Corte histopatológico de médula ósea de la cresta ilíaca de la paciente con enfermedad de Gaucher. Se identifican células de Gaucher, caracterizadas por un citoplasma fibrilar con apariencia arrugada. Estas células se observan en la matriz del tejido, lo que refleja la acumulación anómala de glucocerebrósidos. Tinción de hematoxilina-eosina, 400x.

duración adecuada de las tres líneas celulares, así como células de Gaucher, caracterizadas por un citoplasma fibrilar con apariencia arrugada. No se llevó a cabo un estudio de imagen enfocado al hueso debido a la ausencia de dolor óseo o signos característicos de crisis ósea.

La actividad enzimática de β -glucocerebrosidasa se encontró disminuida a concentraciones menores de 1 $\mu\text{mol/L/hora}$ (valor de referencia $>4.1 \mu\text{mol/L/hora}$), mientras que la concentración de liso-Gb1 estaba significativamente elevada: 473 ng/mL (valor de referencia $< 6.8 \text{ ng/mL}$).

Además, se identificaron dos variantes patogénicas en el gen GBA; se consideró un estado de heterocigoto compuesto:

1. GBA c.1226A>G, p.(Asn409Ser).
2. GBA c.1448T>G, p.(Leu483Arg).

Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico genético de enfermedad de Gaucher.

Se inició terapia de reemplazo enzimático con talíglucerasa alfa y se refirió a consejo genético. Además, se trabajó en conjunto con el servicio de psicología para evaluar el efecto socioemocional de la enfermedad y el tratamiento indicado.

DISCUSIÓN

Dificultades en el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher

Los trastornos por depósito lisosomal son poco frecuentes, por lo que se requiere un esfuerzo especial para reconocerlos y tratarlos.³

La enfermedad de Gaucher suele ser mal diagnosticada, situación relacionada con la falta de conocimiento de la enfermedad, su heterogeneidad fenotípica y la coexistencia de síntomas inespecíficos o leves.⁵

En algunos casos, los datos clínicos se limitan a manifestaciones óseas, lo que contribuye al diagnóstico tardío y aumenta el riesgo de complicaciones óseas irreversibles.¹²

En la paciente del caso, la confirmación del diagnóstico tomó, aproximadamente, un año. Sin embargo, los estudios previos han reportado un tiempo promedio para el diagnóstico de cuatro años. Además, las estadísticas indican que uno de cada seis pacientes experimenta un retraso de siete años o más antes de recibir un diagnóstico definitivo.⁵

Algoritmos diagnósticos y enfoque óseo

En 2020 Oliver y su grupo propusieron el proyecto BIG (*Bone Involvement in Gaucher Disease*), centrado en facilitar el diagnóstico temprano en pacientes con manifestaciones predominantemente óseas. Incluye un algoritmo que contempla los siguientes signos: osteomielitis, crisis ósea, dolor óseo, fracturas recurrentes y necrosis ósea avascular.¹² Ese programa puede ser de ayuda para evitar retrasos en el diagnóstico. No se aplicó en la paciente del caso por ausencia de síntomas osteoarticulares.

Correlación genotipo-fenotipo e importancia del diagnóstico oportuno

En una cohorte México-España, publicada en 2021, se identificó que la enfermedad de Gaucher tipo 1 era la más prevalente entre la población mexicana.³

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1 pueden ser variables. Chiong y colaboradores¹³ estudiaron las manifestaciones clínicas, bioquímicas y genotípicas de 14 niños filipinos con enfermedad de Gaucher entre 2003 y 2017. Los pacientes con esta variante mostraron hepatoesplenomegalia y episodios de sangrado, pero ninguno mostró anomalías en los movimientos oculares, fracturas patológicas o

dolor óseo. No se observó epilepsia, retraso en el neurodesarrollo o discapacidad intelectual.¹ Estos hallazgos coinciden con los datos clínicos de la paciente del caso, quien cursó con hepatosplenomegalia y epistaxis, pero sin crisis óseas ni alteraciones neurológicas.

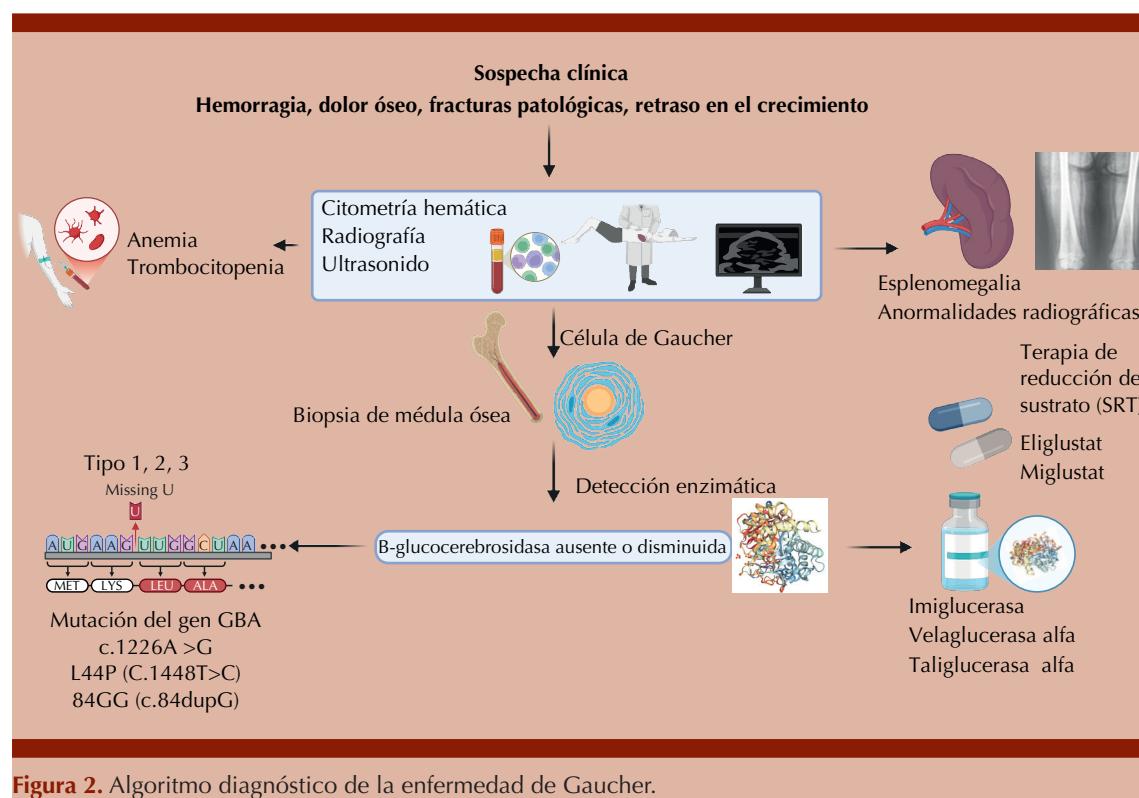
El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher requiere la presencia de las células de Gaucher (macrófagos cargados de material lipídico) en el estudio histopatológico,¹⁴ así como la demostración de una deficiencia en la actividad de la β -glucocerebrosidasa, variantes bialélicas patogénicas en el gen GBA, o ambas.⁵

Se han encontrado más de 300 mutaciones del gen GBA asociadas con la enfermedad de Gaucher. Las más frecuentes son: c.1226A>G (p.Asn409Ser), reportada en la paciente del caso, y c.1448T>C (p.Leu483Pro), que representan del

60 al 75% de las mutaciones asociadas con la enfermedad de Gaucher.¹⁵

La mutación c.1226A>G se relaciona, principalmente, con la enfermedad de Gaucher tipo 1 y su presentación homocigótica suele observarse en fenotipos más leves. La mutación c.1448T>C se asocia con los tipos 2 y 3 de la enfermedad; su variante homocigótica se relaciona con fenotipos más graves y de peor pronóstico.¹⁵ Las mutaciones c.680A>G y c.1180G>T están vinculadas con la forma neuropática tipo 3.¹⁵

El diagnóstico temprano de la enfermedad de Gaucher es decisivo para disminuir las complicaciones hematológicas, óseas y viscerales. Los niños que inician la terapia antes de la primera década de la vida cursan un inicio de pubertad normal, en contraste con el inicio tardío, que se vincula con pubertad retrasada.⁴



Tratamiento y pronóstico

La disponibilidad de la terapia de reemplazo enzimático ha modificado significativamente el panorama de los pacientes con enfermedad de Gaucher.⁷ Si bien alivia las manifestaciones somáticas de la enfermedad de Gaucher tipos 1 y 3, se ha demostrado que no tiene efecto directo en el daño del sistema nervioso central, por lo que no se recomienda en la enfermedad de Gaucher tipo 2.⁵

La terapia de reemplazo enzimático debe iniciarse de forma inmediata después del diagnóstico en todos los niños y adolescentes sintomáticos con enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3.⁵ Su administración es bien tolerada, los efectos adversos son leves, transitorios y no requieren la interrupción del tratamiento.⁵

En 2020 Torralba y su grupo hicieron una revisión para actualizar y estandarizar el tratamiento oral en adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1; la dispepsia, el dolor de cabeza y abdominal fueron los eventos adversos más frecuentes.⁶

La esperanza de vida en individuos con enfermedad de Gaucher tipo 1 se ha reportado como una década menor a la de la población general. Sin embargo, este pronóstico ha mejorado significativamente tras la aparición de la terapia de reemplazo enzimático y el diagnóstico oportuno.⁵

Efecto psicosocial y perspectiva nacional

La enfermedad de Gaucher puede afectar el funcionamiento físico diario del paciente, con repercusión en la vida escolar, social y familiar. Se han descrito síntomas como baja autoestima, ira y ansiedad o depresión vinculados con la fatiga crónica y las limitaciones propias de la enfermedad.¹⁶

En México, el último reporte epidemiológico de la enfermedad de Gaucher lo publicaron en 2011 Carbajal y su grupo en el Instituto Nacional de Pediatría, con un registro de 63 pacientes.¹⁷ Hasta la fecha, no existen reportes epidemiológicos más recientes publicados en México, lo que subraya la importancia de compartir casos clínicos como éste, para contribuir al conocimiento y tratamiento de esta enfermedad en nuestra población.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Gaucher es un trastorno por depósito lisosomal poco frecuente y subdiagnosticado en nuestra población. Reconocer la heterogeneidad de su manifestación clínica es fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportunos. Sugerimos la capacitación médica continua, dirigida a pediatras y médicos generales, enfocada en la atención de pacientes con citopenias y visceromegalias no explicadas. Asimismo, proponemos desarrollar campañas de concientización digital, mediante la difusión de materiales breves e infografías en plataformas profesionales y redes sociales, que resalten los signos de sospecha clínica. Finalmente, sugerimos establecer convenios entre hospitales públicos y laboratorios especializados, con el fin de facilitar el acceso a pruebas enzimáticas y genéticas en pacientes con trombocitopenia de causa incierta, lo que podría reducir significativamente el retraso diagnóstico en regiones subatendidas. A pesar de que las manifestaciones neurológicas son menos frecuentes, insistimos en la importancia del seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad de Gaucher asociada con la mutación c.1448T>C.

Para los interesados en profundizar en el conocimiento molecular y genético de esta enfermedad, proporcionamos los códigos OMIM asociados: 230800, 230900, 231000, 231005, 608013 y 610539.

REFERENCIAS

1. Herráez-Albendea MM, Fernández-Cofrades EG, Jarilla-Fernández MC, Jiménez-Burgos F. Enfermedad de Gaucher: a propósito de un caso. *Reumatol Clin* 2017; 13 (4):242-3. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.03.010>
2. Drellichman GI, Fernández Escobar N, Soberon BC, et al. Long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of GBA1 locus in Gaucher disease national cohort from Argentina reveals high frequency of complex allele underlying severe skeletal phenotypes: Collaborative study from the Argentine Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100820. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100820>
3. Silva García R, de Frutos LL, Arreguin EÁ, et al. Gaucher Disease: Identification and novel variants in Mexican and Spanish patients. *Arch Med Res* 2021; 52 (7): 731-7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.10.005>
4. Belmatoug N, Rocco MD, Fraga C, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.001>
5. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab* 2022; 136 (1): 4-21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.05.001>
6. Torralba-Cabeza MÁ, Morado-Arias M, Pijierro-Amador A, et al. Recommendations for oral treatment for adult patients with type 1 Gaucher disease. *Rev Clínica Esp (Engl Ed)* 2022; 222 (9): 529-42. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2022.05.007>
7. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irún P, et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 84. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0630-4>
8. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Intern Med* 2019; 49 (5): 578-91. <https://doi.org/10.1111/imj.14266>
9. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2017; 68: 203-8. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.12.003>
10. Feng J, Gao Z, Shi Z, et al. Patient-reported outcomes in Gaucher's disease: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18 (1): 244. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02747-3>
11. Consejo de Salubridad General (México). Listado de enfermedades raras [Internet]. Ciudad de México: Gobierno de México; [citado 2025 mar 29]. Disponible en: <https://www.gob.mx/csg/articulos/listado-de-enfermedades-raras>
12. Oliver B, González DC, Rozenfeld P, Ferrari E, Gutiérrez G. Diagnóstico temprano de enfermedad de Gaucher mediante detección de manifestaciones óseas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2020; 54 (4): 635-41.
13. Chiong MAD, Racoma MJC, Abacan MAR. Genetic and clinical characteristics of Filipino patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep* 2018; 15: 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.010>
14. López de Frutos L, Almeida F, Murillo-Saich J, et al. Serum phospholipid profile changes in Gaucher disease and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (18): 10387. <https://doi.org/10.3390/ijms231810387>
15. Lepe-Balsalobre E, Santotoribio JD, Nuñez-Vazquez R, et al. Genotype/phenotype relationship in Gaucher disease patients. Novel mutation in glucocerebrosidase gene. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (12): 2017-24. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0720>
16. Remor E, Baldellou A. Health-related quality of life in children and adolescents living with Gaucher disease and their parents. *Health Psychol Behav Med* 2018; 6 (1): 79-92. <https://doi.org/10.1080/21642850.2018.1462705>
17. Carballo-Rodríguez L, Voirol-García A, Mora-Magaña I. Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en México. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (5): 277-80.