

# MUTACIÓN EN HETEROCIGOSIS EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO II: REPORTE DE CASO

## HETEROZYGOUS MUTATION IN A PATIENT WITH GAUCHER DISEASE TYPE II: A CASE REPORT

LINA JOHANNA MORENO GIRALDO, M.D.<sup>1</sup>, JOSÉ MARÍA SATIZÁBAL SOTO, M.D.<sup>2</sup>

### RESUMEN

La Enfermedad de Gaucher es una enfermedad de depósito lisosomal caracterizada por el acúmulo de depósitos de glucosilceramida (o de glucocerebrósido) en las células del sistema mononuclear macrofágico del hígado, del bazo y de la médula ósea. Clásicamente, se distinguen tres fenotipos principales. El tipo 1 es la forma crónica y no neuropática y representa el 95 % de los casos. Es una enfermedad heterogénea caracterizada por la asociación de organomegalia (bazo, hígado), osteopatías (dolor, infartos óseos, osteonecrosis) y citopenias (trombocitopenia, anemia y, más raramente, neutropenia). El tipo 2 es la forma de afectación neurológica aguda, caracterizada por la aparición temprana (durante el primer año de vida), la disfunción del tronco cerebral, la progresión rápida y organomegalia asociada. El tipo 3 es la forma neurológica subaguda y se caracteriza por la encefalopatía progresiva (apraxia oculomotora, epilepsia y ataxia), asociada a las manifestaciones de la enfermedad de tipo 1 y con aparición en la infancia o en la adolescencia. La enfermedad de Gaucher es hereditaria se transmite de forma autosómica recesiva y es causada por mutaciones en el gen GBA (1q21), que dan lugar a un defecto en la actividad de la glucocerebrosidasa (también conocida como glucosilceramidasa o alfa-glucosidasa ácida). En casos raros es causada por mutaciones en el gen PSAP, que provoca una deficiencia de la proteína activadora saposina C. En la actualidad, el tratamiento intravenoso sustitutivo con la enzima recombinante sigue siendo el tratamiento de elección indicado en los pacientes. La terapia oral de reducción de sustrato ofrece un tratamiento alternativo de segunda línea.

**Palabras clave:** *Enfermedad de Gaucher, Glucocerebrosidasa, Autosómico Recesivo, Enfermedad de depósito lisosomal*

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Genomics. Cali, Colombia

<sup>2</sup>Escuela de Ciencias Básicas. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido: octubre 1, 2014  
Aprobado: enero 15, 2015

### SUMMARY

Gaucher disease is a lysosomal storage disorder characterized by the accumulation of glucosylceramide (glucocerebroside-GBA-) in macrophage cells on liver, spleen, and bone marrow. Regularly, three major phenotypes were distinguished. Type 1 is a chronic and non-neurological form, accounting for 95% of cases. It is a heterogeneous disease characterized by the association of organomegaly (spleen, liver), bone fails (pain, infarcts, osteonecrosis) and cytopenias (thrombocytopenia, anemia and, rarely neutropenia). Type 2 is the acute neurological form, characterized by early onset (within the first year of life), brainstem dysfunction, rapid progression and associated organomegaly. Type 3 is the neurological sub-acute and is characterized by progressive encephalopathy (oculomotor apraxia, epilepsy and ataxia) associated with the manifestations of the disease type 1 and with onset in childhood or adolescence. Gaucher disease is inherited and transmitted as an autosomal recessive and is caused by mutations in the GBA gene (1q21), leading to a defect in the activity of glucocerebrosidase (also known as glucosylceramidase or acid alpha-glucosidase). Eventually, it is caused by mutations in the PSAP gene which causes a deficiency of the activator protein saposin C. At present, the replacement treatment with intravenous recombinant enzyme is still gold standard for indicated patients. The oral substrate reduction therapy offers an alternative second-line treatment.

**Key words:** *Gaucher Disease, Autosomal recessive, Lysosomal Storage Disorder*

### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher (EG) es una metabolopatía genética lisosomal, con un mecanismo de herencia autosómico recesivo, causada por el déficit de la enzimaglucocerebrosidasa necesaria para la

degradación de los glucocerebrósidos, lo cual conlleva a su acumulación en el sistema fagocítico mononuclear, manifestándose con alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia), hepato-esplenomegalia y lesiones óseas.

Se han descrito tres fenotipos principales:

**Tipo I.** No Neuropática: forma más común, afecta 1/40.000 - 60.000 RNV, no afecta el sistema nervioso central, con presentación clínica amplia de síntomas leves a severos fatales. **Tipo II.** Neuropática Aguda: poco frecuente, <1/ 100.000 RNV con severos problemas neurológicos (convulsiones, hipertensión, retraso mental, apnea), anemia, trombocitopenia, crisis dolorosas óseas, y mortalidad temprana. **Tipo III.** Neuropática Crónica: Poco común, < 1/100.000 RNV. Puede causar signos y síntomas neurológicos menos severos que la Tipo II (mioclonías, demencia, apraxia ocular). Aparece en la infancia con supervivencia hasta la adultez.

La mutación en el mismo gen causa la enfermedad de Gaucher tipo I no neuropático (230800); subaguda tipo III (231000), y la forma grave variante letal perinatal tipo II (608013).

La enfermedad de Gaucher tipo II es una forma neuropática aguda de la enfermedad con aparición en la infancia y la muerte a menudo a los 2 años de edad, causada por la mutación homocigota o heterocigota en gen codifica la beta-glucosidasa ácida (GBA; 606463) en el cromosoma 1q22.

Los pacientes suelen ser normales al nacer, pero desarrollan hepatoesplenomegalia, regresión en el desarrollo, y la detención del crecimiento en unos pocos meses de edad. El deterioro neurológico transcurre rápidamente, con compromiso de pares craneales y afectación del tracto extrapiramidal (Stone *et al.*, 2000).

El diagnóstico temprano puede ser importante para la iniciación oportuna de la terapia de reemplazo enzimático para evitar complicaciones de la enfermedad, aunque la enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica. El diagnóstico se puede conseguir fácilmente mediante el análisis de la actividad de GBA en los leucocitos, fibroblastos, y / o sangre seca usando espectrometría de masas de microfluidos o análisis fluorométricos. Las actividades enzimáticas bajas de GBA se confirman típicamente a través de análisis molecular del gen GBA. Análisis de la actividad de GBA

en gotas de sangre seca colectadas en papel de filtro puede ser atractivo para el cribado de alto rendimiento de las personas en situación de riesgo y / o recién nacidos.

Tsuji *et al.* (1987) identificaron una mutación homocigótica en el gen GBA (L444P; 606463.0001) en pacientes con Gaucher tipo II.

Wigderson *et al.* (1989) informaron de un paciente con enfermedad de tipo II que era heterocigoto compuesto para 2 mutaciones en el gen GBA: L444P y P415R (606463.0002).

Grace *et al.* (1990) utiliza la mutagénesis y la caracterización del mutante beta-glucosidasa expresada para comprender la base molecular de la variación fenotípica entre la enfermedad de Gaucher tipo II y tipo III.

Los resultados sugieren que la presencia de por lo menos 1 alelo GBA no funcional en pacientes tipo II puede proporcionar una base molecular para los distintos fenotipos entre los tipos II y III.

Stone *et al.* (2000) identificaron mutaciones en el gen GBA en 17 pacientes no relacionados con el tipo II de la enfermedad de Gaucher con un inicio que van de 3 a 12 meses de edad. La enfermedad de Gaucher Tipo II muestra herencia autosómica recesiva.

Saranjam *et al.* (2013) reportaron 2 bebés no relacionados, con enfermedad de Gaucher severa que eran heterocigotos compuestos por 2 mutaciones en el gen GBA, uno de los cuales era L444P (606463.0001). Mientras que en el otro se identificó la mutación en la línea paterna de cada paciente (T323I, 606463.0017), el alelo L444P no se detectó en muestras de ADN de la madre o bien del paciente, lo que sugiere que se produjo ya sea como resultado de mosaicismo de la línea germinal o como una mutación de novo en el óvulo, que tuvo lugar durante la división celular. Los hallazgos tienen implicaciones para el asesoramiento genético, en que incluso si sólo 1 de los padres se encuentra en estado de portador de un trastorno recesivo, la probabilidad de tener un niño afectado no puede ser cero. Saranjam *et al.* (2013) observaron que el cambio L444P se produce en un punto mutacional conocido.

Reportamos caso clínico que coincide con el fenotipo descrito para Enfermedad de Gaucher tipo II, se

confirma la presencia en heterocigosis de una mutación previamente reportada como patológica.

## REPORTE DEL CASO

Recién nacido masculino producto de embarazo de 36.1 semanas, parto vaginal, madre de 19 años G3P1A1, (aborto en embarazo anterior Edad gestacional: 18ss refiere causa indeterminada espontáneo) antecedente familiar de muerte de sobrino materno a la edad de 1 año atribuido a proceso gastroentérico. No datos sobre antecedentes paternos del menor.

Madre realizó cinco controles prenatales, presentó durante la gestación vaginosis que fué tratada y Amenaza de Parto Pretérmino con indicación de hospitalización. Peso al nacer: 2.740 gramos, talla: 51 cm, perímetro cefálico: 31 cm, APGAR: 9/10 a los 5 minutos, exámenes de TORCH negativos, no riesgo de isoimmunización, quien a los 14 días de edad inicia cuadro clínico de hipoactividad, intolerancia alimenticia, distensión abdominal y dificultad respiratoria, al ingreso hospitalario encuentran paciente en mal estado general, hipoactivo, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, respiración jadeante, estertores pulmonares bilaterales, mancha equimótica facial, hidrocele bilateral. Requirió soporte ventilatorio, asistencia en unidad de cuidados intensivos, antibiótico de amplio espectro por sospecha de sepsis tardía -neumonía.

Entre los exámenes diagnósticos patológicos se reporta: trombocitopenia leve, anemia, leucocitosis sin neutrofilia ni bandemia, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, elevación de creatinina para la edad, reactantes de fase aguda levemente elevados, hiperglicemia, hipocalcemia, radiografía de tórax en donde se insinúan infiltrados granulares en hemitórax izquierdo sin consolidación con silueta cardiopulmonar aumentada de tamaño; ecocardiograma con evidencia de miocardiopatía hipertrófica biventricular, disfunción diastólicabiventricular, ductus arterioso persistente restrictivo y foramen oval restrictivo; la ecografía renal y de vías urinarias reporta riñones hiperecoicos con mala diferenciación cortico – medular, de tamaño normal sin signos de nefrocalcinosis. Se considera que el paciente cursa con cardiopatía compleja y sospecha de enfermedad metabólica dada la aparición de episodio convulsivo, acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas, hepatoesplenomegalia. Es llevado a traqueostomía, y cierre de ductus arterioso, se toma

tamizaje metabólico en orina con resultado negativo para aminoácidos, carbohidratos y mucopolisacáridos, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina resultado normal, cuantificación de actividad de las enzimas: glucocerebrosidasa por Tandem/MS, alfa glucosidasa ácida, arilsulfatasa-B, iduronato sulfatasa-2, alfa-L-iduronidasa, biomarcador lysoGb1 por HPLC/TandemMS y secuenciación gen GBA (descartar enfermedad de depósito lisosomal).

El paciente falleció a los 4 meses de edad atribuida a falla respiratoria.

La actividad enzimática de glucocerebrosidasa fue de: 4,4  $\mu\text{mol/l/h}$  (referencia  $\geq 7,9 \mu\text{mol/l/h}$ ), HPLC/Tandem MS: LysoGb1 2,9 ng/ml (referencia  $\leq 3,5 \text{ ng/ml}$ ), Secuenciación del gen GBA: se detectó mutación heterocigótica en el exón-8 (c.1200G >A p.M400I). La presentación clínica, paraclínica inicial del paciente coincide con el fenotipo descrito para Enfermedad de Gaucher tipo II, se confirma el diagnóstico al obtener una actividad enzimática de la glucocerebrosidasa baja con respecto al valor de referencia: 4,4  $\mu\text{mol/l/h}$  (referencia  $\geq 7,9 \mu\text{mol/l/h}$ ); una concentración del biomarcador lyso-Gb1 normal: 2,9 ng/ml (referencia  $\leq 3,5 \text{ ng/ml}$ ); y detección de una mutación heterocigótica en el exón-8 del gen GBA (c.1200G >A p.M400I), analizado por PCR con una referencia de secuencia: NM\_000157.3. Esta mutación fué previamente descrita como causante de enfermedad por Filocamo, 2002 (HGMD Professional 2013.3:PMID: 12204005).

## DISCUSIÓN

Se confirma la presencia en heterocigosis de una mutación previamente reportada como patológica (Filocamo, 2002), Las grandes diferencias fenotípicas dentro de los grupos genotípicos y entre individuos con la misma mutación, implican una contribución significativa de otros factores genéticos y no genéticos que modifican su expresión y amerita valoración individual e integral.

Si el cuadro clínico es debido a esta mutación en estado heterocigótico, plantea el paradigma de un comportamiento con mecanismo de herencia dominante o la presencia de otras alteraciones en el gen alelo, requiriendo de mayores investigaciones bioquímicas y moleculares para la correlación

genotipo-fenotípico y un asesoramiento genético adecuado.

## REFERENCIAS

1. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat* 2000; 15: 181-188
2. Enquist IB, Lo Bianco C, Ooka A, Nilsson E, Mansson JE, Ehinger M, et al. Murine models of acute neuronopathic Gaucher disease. *Proc Nat Acad Sci* 2007; 104: 17483-17488
3. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, Ginns EI. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *NEJM* 1987; 316: 570-575
4. Wigderson M, Firon N, Horowitz Z, Wilder S, Frishberg Y, Reiner O, et al. Characterization of mutations in Gaucher patients by cDNA cloning. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 365-377
5. Grace ME, Smith F, Latham T, Horowitz M, Berg A, Grabowski GA. Gaucher disease: a molecular basis for the type 2 and type 3 phenotypes. *Am J Hum Genet* 1990; 47 (Suppl.): 1990
6. Svennerholm L, Mansson JE, Rosengren B. Cerebrosidase-beta-glucosidase activity in Gaucher brain. *Clin Genet* 2012; 30: 131-135
7. Diagnosis of lysosomal storage disorders: Gaucher disease. *Curr Protoc Hum Genet* 2014 Jul 14
8. Saranjam H, Chopra SS, Levy H, Stubblefield BK, Maniawang E, Cohen IJ, et al. A germline or de novo mutation in two families with Gaucher disease: implications for recessive disorders. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 115-117
9. Filocamo M, Mazzotti R. Analysis of the glucocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian gaucher patients, *Hum Mutat* 2002; 20: 234-235