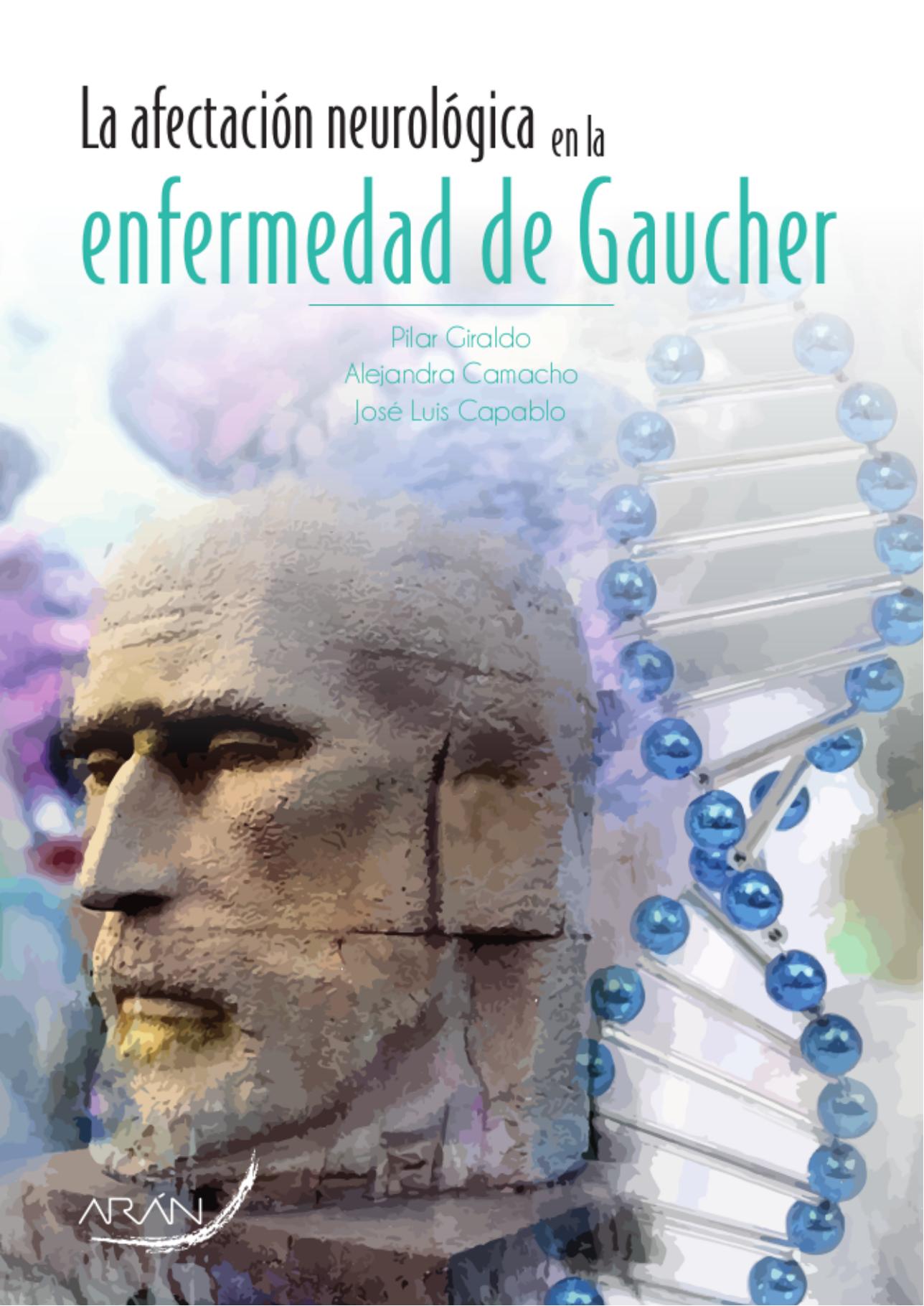


La afectación neurológica en la enfermedad de Gaucher

Pilar Giraldo
Alejandra Camacho
José Luis Capablo



ARAN

La afectación neurológica
en la enfermedad
de **GAUCHER**

La afectación neurológica
en la enfermedad
de **GAUCHER**

Pilar Giraldo

Alejandra Camacho

José Luis Capablo



© Copyright 2016.
© Copyright 2016. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-16585-23-6
Depósito Legal: M-25307-2016

Impreso en España
Printed in Spain

AGRADECIMIENTOS

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG).

Sanofi-Genzyme.

Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934).
Médico español. Premio Nobel de Medicina en 1906.

PARTICIPANTES

EDITORES

José Luis Capablo Liesa

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. CIBERER. Zaragoza, España

Alejandra Camacho Molina

Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Tlalpan. México D. F., México

Pilar Giraldo Castellano

Unidad de Investigación Traslacional. IIS Aragón. CIBERER. Zaragoza, España

AUTORES

Raquel Alarcia Alejos

Servicio de Neurología. Unidad de Extrapiramidal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

Pilar Alfonso Palacín

Unidad de Investigación Traslacional. Grupo de Investigación en Enfermedades Raras GIS-012. CIBERER. FEETEG. IIS Aragón. Zaragoza, España

Marcio Andrade Campos

Unidad de Investigación Traslacional. IIS Aragón. CIBERER. Zaragoza, España

Alejandro Andrés Gracia

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España

José Ramón Ara Callizo

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

Elsa V. Ávila Arreguín

Hospital Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D. F., México

Gustavo Báez Valiente

Instituto Privado de Hematología e Investigación Clínica (IPHIC). Asunción, Paraguay

Javier Banzo Marraco

Unidad PET/TAC Quirón Salud. La Floresta. Zaragoza, España

Francisco A. Blanco-Favela

Unidad de Investigación Médica en Inmunología, UMAE. Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freud. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D. F., México

Alejandra Camacho Molina

Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Tlalpan. México D. F., México

José Luis Capablo Liesa

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. CIBERER. Zaragoza, España

Luis Carbajal Rodríguez

Departamento de Medicina Interna. Clínica de Enfermedades por Deposito Lisosomal. Instituto Nacional de Pediatría. México D. F., México

José Antonio Crespo Burillo

Servicio de Neurología. Unidad de Extrapiramidal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

David José Dávila Ortiz de Montellano

Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Tlalpan. México D. F., México

José Esteban Espinosa-Luna

Unidad de Investigación Médica en Inmunología, UMAE. Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freud. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F., México

Jesús José Fraile Rodrigo

Servicio de Otorrinolaringología Sección de Otología-Otoneurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

José Elías García Ortiz

División de Genética, CIBO-IMSS. Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico en Enfermedades Lisosomales. Guadalajara, México

Hospital Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D. F., México

Pilar Giraldo Castellano

Unidad de Investigación Traslacional. IIS Aragón. CIBERER. Zaragoza, España

Diana González Hermosa

Instituto Privado de Hematología e Investigación Clínica (IPHIC). Asunción, Paraguay

Derlis González Rodríguez

Instituto Privado de Hematología e Investigación Clínica (IPHIC). Asunción, Paraguay

Rafael Franco García

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Nuestra Señora del Mar. Cádiz, España

Sergio Franco Ornelas

Hospital Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D. F., México

Pilar Irún Irún

Unidad de Investigación Traslacional. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS). Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Zaragoza

Laura López de Frutos

Unidad de Investigación Traslacional. Grupo de Investigación en Enfermedades Raras GIS-012. CIBERER. FEETEG. IIS Aragón. Zaragoza, España

Francesc Palau Martínez

Servicio de Medicina Genética y Molecular. Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER). Institut de Recerca Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Esplugues de Llobregat, Barcelona

Mario de la Mata Fernández

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo. Universidad Pablo Olavide. Sevilla, España

Blanca Medrano Engay

Unidad de Investigación Traslacional. ISS Aragón. CIBERER. Zaragoza, España

Leticia Munive Báez

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

María Pilar Ruiz Palomino

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

José A. Sánchez Alcázar

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo. Universidad Pablo Olavide. Sevilla, España

Alicia Sáenz de Cabezón Álvarez

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

Leticia Tardín Cardoso

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España

Herbert Tejada Meza

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

Eduardo Terreros Muñoz

Departamento de Hematología, UMAE. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D. F., México

Gustavo Tiscornia

Departamento de Ciencias Biomédicas y Medicina. Universidad del Algarve. Faro, Portugal

ÍNDICE

Prólogo	17
1. Epidemiología de la enfermedad neurológica de la enfermedad de Gaucher	21
1. Historia	21
2. Frecuencia	22
3. Correlación genotipo y fenotipo.....	23
4. Manifestaciones clínicas	23
5. Patogénesis	23
6. Clasificación de la enfermedad y sintomatología.....	24
7. Tratamiento	27
7.1. Tratamiento para las formas neuronopáticas.....	27
2. Anatomía y fisiología del sistema nervioso central	33
1. Tronco cerebral.....	34
2. Cerebelo	35
3. Ganglios basales.....	36
3.1. Anatomía de los ganglios basales	36
3.2. Fisiología de los ganglios de base.....	37
3.2.1. Aferencias.....	37
3.2.2. Vía directa e indirecta	38
3.2.3. Circuitos funcionales y patología.....	39
4. Córtex cerebral.....	40
4.1. Citoarquitectura.....	40
4.2. Histología	40
4.3. Organización y conectividad.....	41
3. Disfunción mitocondrial y sus implicaciones en la afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher	45
1. Disfunción mitocondrial en la enfermedad de Gaucher.....	45
2. La enfermedad de Gaucher y la afectación neurológica	46
3. Disfunción mitocondrial y deficiencia de glucocerebrosidasa.....	47
4. Mecanismos fisiopatológicos de la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Gaucher	49

4. Fisiopatología de la enfermedad de Gaucher	61
1. Enzima disfuncional.....	63
2. Proceso de degradación.....	64
3. Localización inadecuada	65
4. Relación entre mutaciones en <i>GBA</i> y enfermedad neurológica	65
5. Fundamentos de la afectación neurológica en la enfermedad de Gaucher	75
1. Descripción clínica.....	76
1.1. Enfermedad de Parkinson en portadores sanos de mutaciones en heterocigosis de glucocerebrosidasa.....	76
1.2. Comorbilidad neurológica en enfermedad de Gaucher de tipo 1	77
1.3. Formas atípicas: ¿enfermedad de Gaucher de tipo 1 o enfermedad de Gaucher de tipo 3?.....	77
1.3.1. Fallo en el inicio de las sacadas	77
1.3.2. Trastornos auditivos	77
1.3.3. Neuropatía periférica.....	77
1.4. Enfermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy	78
1.5. Enfermedad cerebrovascular	78
1.6. Enfermedad de Gaucher de tipo 3: formas tardías	79
1.7. Enfermedad de Gaucher: formas clásicas	79
2. Neuropatología.....	81
3. Genética.....	82
4. Fisiopatología.....	83
5. Tratamiento	84
6. Consejo genético	85
7. Conclusiones	85
6. Evaluación y diagnóstico genético de la enfermedad de Gaucher	93
1. Objetivos	93
2. Introducción: la enfermedad de Gaucher	93
3. Presentación de la enfermedad de Gaucher.....	94
4. Patrón de herencia de la enfermedad de Gaucher	96
5. Clonación y descripción del gen <i>GBA1</i>	97
6. Aspectos moleculares de la enfermedad de Gaucher.....	99
6.1. Estrategias diagnósticas moleculares de la EG	99
7. Correlación molecular y clínica de la enfermedad de Gaucher	100
8. Heterogeneidad alélica de <i>GBA</i>	103
9. Asesoramiento genético en la EG	103

7. Otros genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad neurológica en la enfermedad de Gaucher	107
1. Manifestaciones neurológicas presentes en la EG	107
1.1. Sinucleinopatías	108
1.1.1. Demencia de cuerpos de Lewy (DLB)	109
1.1.2. Enfermedad de parkinson (EP)	109
1.2. Epilépsias mioclónicas	118
2. Mutaciones en <i>GBA1</i> asociadas a enfermedad neuronopática	120
3. Reguladores de <i>GBA1</i> y/o la expresión de glucocerebrosidasa y sus implicaciones	124
3.1. <i>SCARB2</i> (LIMP-2)	124
3.2. <i>PSAP</i> (saposina c): un activador de la glucocerebrosidasa	125
3.3. TFEB: un factor de transcripción para el gen <i>GBA1</i>	125
3.4. <i>CLN8</i> : un gen modificador de la expresión de la glucocerebrosidasa	126
8. Afectación neurológica extrapiramidal en los sujetos con mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (<i>GBA1</i>)	129
1. Enfermedad de Parkinson	129
2. Enfermedad de Gaucher (EG) como factor de riesgo para la EP	131
3. Clínica de la EP relacionada con la EG	132
4. Neuropatología	132
5. Glucocerebrosidasa y sinucleopatías	133
6. Conclusión	136
9. Exploración neurológica en la enfermedad de Gaucher	141
1. Funciones superiores	142
2. Pares craneales	144
2.1. I par craneal – nervio olfatorio	144
2.2. II par craneal – nervio óptico	145
2.3. III par craneal – oculomotor común	145
2.4. IV par craneal – nervio troclear	145
2.5. VI par craneal – motor ocular externo	146
2.6. V par craneal – trigémino	146
2.7. VII par craneal – nervio facial	147
2.8. VIII par craneal – nervio vestíbulo coclear	148
2.9. IX par craneal – nervio glossofaríngeo	149
2.10. X par craneal – nervio vago	149

2.11. XI par craneal – accesorio espinal.....	149
2.12. XII par craneal – hipogloso.....	150
3. Sistema motor, tono y movimientos anormales	150
3.1. Sistema extrapiramidal: tono y movimientos anormales	151
4. Sistema sensitivo	152
4.1. Sistema sensitivo cortical.....	152
4.2. Sistema sensitivo no cortical	152
5. Reflejos	153
5.1. Tendinosos profundos	153
5.2. Primitivos	153
5.3. Superficiales	154
6. Función cerebelosa	154
7. Signos meníngeos	155
8. Marcha	155
10. Valor de los biomarcadores en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher	157
1. Biomarcadores de diagnóstico: actividad glucocerebrosidasa	158
2. Alteraciones lipídicas en la EG.....	158
2.1. Glucosilceramida (GluCer).....	158
2.2. Glucosilesfingosina (GluSph)	159
2.3. Lípidos, proteínas y apolipoproteínas	159
3. Marcadores proteicos: citocinas	160
3.1. Factor de necrosis tumoral TNF- α	161
3.2. Quimioquina CCL18/PARC o MIP-4	162
3.3. Interleucina 6 (IL-6).....	163
4. Otros marcadores proteicos en el suero y/o plasma.....	163
4.1. Ferritina	163
4.2. Quitotriosidasa	164
4.3. Fosfatasa ácida (TRAP)	168
4.4. Enzima convertidora de angiotensina (ACE).....	168
4.5. Otras hidrolasas lisosomales	168
5. Marcadores proteicos en el líquido cerebroespinal (LCE)	169
6. Marcadores bioquímicos de metabolismo óseo.....	169
6.1. Marcadores de formación.....	170
6.2. Marcadores de resorción	170
6.2.1. Enzimas osteoclasticas	170
6.2.2. Productos derivados de la degradación del colágeno.....	170
11. Estudio del sistema nervioso por métodos neurofisiológicos	173
1. Neurofisiología clínica	174
1.1. Generalidades.....	174

1.2. Origen y evolución.....	175
2. El electroencefalograma	175
2.1. Fundamentos	175
2.2. Técnica	176
2.3. Valoración del EEG.....	176
2.4. Utilidad del EEG.....	176
2.5. Síndrome comicial y fisiopatología.....	176
2.6. La epilepsia en la enfermedad de Gaucher.....	177
2.7. El electroencefalograma en la enfermedad de Gaucher.....	177
2.8. EEG durante el sueño.....	179
3. Los potenciales evocados	180
3.1. Generalidades y utilidad clínica	180
3.2. Fundamentos eléctricos	181
3.3. Potenciales evocados somatosensoriales en la EG.....	182
3.4. Potenciales evocados auditivos y EG.....	184
3.5. Potenciales evocados visuales.....	185
4. La conducción de nervio periférico. Electroneurografía.....	186
4.1. Generalidades	186
4.2. El ENG en la neuropatía periférica	187
4.3. El electroneurograma en la EG	188
4.4. El rendimiento de la ENG en los ensayos clínicos	188
5. Otras exploraciones neurofisiológicas.....	189
12. <i>Enfermedad de Gaucher y neuroimagen funcional</i>	193
1. Consideraciones clínicas sobre el movimiento.....	193
1.1. Aspectos anatómicos	193
1.2. Neurotransmisores.....	194
1.3. Etiología de la alteración del movimiento	195
1.4. Fisiopatología	195
1.5. Parkinsonismo	196
2. La enfermedad de Gaucher.....	197
3. La enfermedad de gaucher y los trastornos neurológicos.....	199
3.1. Clínica neurológica en los pacientes con enfermedad de Gaucher	200
3.2. Clínica neurológica en los familiares de pacientes con enfermedad de Gaucher.....	202
4. Justificación del uso de la neuroimagen	202
5. Procedimientos en medicina nuclear	204
5.1. Fundamentos	204
5.1.1. Terminal nigroestriatal presináptico	204
5.1.2. Terminal nigroestriatal postsináptico	204
5.1.3. Intervención miocárdica.....	205

5.2. El SPECT cerebral de transportadores dopaminérgicos presinápticos: el DAT/SCAN®	205
5.2.1. Farmacocinética	205
5.2.2. Interferencias medicamentosas	205
5.2.3. Preparación del paciente	206
5.2.4. Adquisición de imágenes	206
5.2.5. Interpretación	206
5.3. Utilidad del DAT/SCAN® en el parkinsonismo farmacológico	207
13. Estudio de evaluación auditiva, potenciales evocados y videonistagmograma, en pacientes con la enfermedad de Gaucher	209
1. Hipoacusia en pacientes con Gaucher	209
2. Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en pacientes con Gaucher	210
3. Anomalías oculomotoras, videonistagmografía y enfermedad de Gaucher	212
3.1. Movimientos oculares reflejos	214
3.1.1. Reflejos oculares de seguimiento (reflejos óculo-oculomotores)	214
3.1.2. Reflejo vestibulo-ocular (VOR)	215
3.2. Videonistagmografía (VNG)	216
3.2.1. Sacadas (reflejo sacádico)	217
3.2.2. Seguimiento ocular lento	218
3.2.3. Nistagmo espontáneo y posicional	219
4. Conclusiones	221
5. Casos clínicos	222
14. Tratamiento actual y futuro de la enfermedad de Gaucher	227
1. Tratamiento enzimático sustitutivo	228
1.1. Dosis	229
1.2. Eficacia y seguridad	230
2. Tratamiento por reducción de sustrato	232
2.1. Miglustat	232
2.2. Eliglustat	234
3. Otros tratamientos	235
3.1. Trasplante de células madre (TCM)	235
3.2. Terapia génica	237
3.3. Chaperonas farmacológicas	237
3.4. Tratamiento sintomático	237
4. Seguimiento	238

15. Implicaciones del sistema inmune en la enfermedad de gaucher. Terapia de reemplazo enzimático	245
1. Efectos adversos del tratamiento enzimático sustitutivo	247
2. Sistema inmune y enfermedad de Gaucher	247
3. Respuesta inflamatoria	247
4. Anticuerpos	249
5. Reacciones de hipersensibilidad	252
6. Hipersensibilidad a los fármacos	253
7. Conclusiones	254
16. Enfermedad Gaucher y registros internacionales	257
1. Principales registros internacionales	258
1.1. Colaborative Gaucher Group	258
1.2. Gaucher Ongoing Survey	259
1.3. French Gaucher Disease Registry	259
ANEXOS	
CASO CLÍNICO 1. Tipo 3 de la enfermedad de Gaucher. Variante de epilepsia mioclónica	265
CASO CLÍNICO 2. Enfermedad de Gaucher neuronopático de tipo 3	269
CASO CLÍNICO 3. Enfermedad de Parkinson en paciente con enfermedad de Gaucher de tipo 1	273

PRÓLOGO

Francesc Palau Martínez

La medicina del siglo XXI afronta retos importantes que suponen ofrecer respuestas a los problemas de la salud pública en términos tanto de salud global como de la orientación específica que se haga de ellos en los distintos marcos políticos y sistemas sanitarios de los diferentes países. Para encarar estos problemas utilizamos el conocimiento empírico nacido de la práctica de la medicina clínica y del conocimiento científico que nos ofrecen las diferentes ciencias médicas en el plano de lo biológico, lo psicológico y lo social. Esta medicina ha tenido un amplio recorrido de poco más de 200 años, desde principios del siglo XIX hasta nuestros días. En este tiempo hemos sido testigos del desarrollo de diversos enfoques científicos que se han ido incorporando a nuestro modo de ver “el hecho de enfermar”. La mentalidad anatomoclínica puso en relación el síntoma y el signo exploratorio con la lesión orgánica patológica; la alteración de la fisiología nos ha llevado a conocer los mecanismos celulares y moleculares de los procesos fisiopatológicos, mientras que la mentalidad etiológica nos ha aportado conocimiento sobre la causa primaria de la enfermedad, como son las causas microbianas, tóxicas o genéticas. Y, sin embargo, esas enfermedades con sus clasificaciones de entidades nosológicas son un hecho enmarcado en la biografía del ser humano que la padece, con su experiencia vital, física y mental, personal y en un entorno ambiental determinado. La enfermedad nunca es igual para nadie y cada persona tiene su particular modo de enfermar, con una predisposición y una respuesta evolutiva y terapéutica propias, un genoma y un ambiente únicos. Y si no hay realmente “enfermedades”, sino “modos

de enfermar” individuales, personalizados, ¿a qué llamamos enfermedad?, ¿dónde queda la vivencia personal cuando el individuo se aparta del bienestar al padecer una enfermedad concreta? La respuesta está, tal vez, en la observación que nos sugiere que las enfermedades son expresiones clínicas y fenotípicas de un contínuum fisiopatológico, y que el grado de expresión, el cuánto y el cómo dependen de las características biológicas (variedad genética del genoma individual), psicológicas y sociales de la persona.

Las páginas que siguen en este libro son un ejemplo de este contínuum: se habla de los aspectos neurológicos de una enfermedad rara, la enfermedad de Gaucher, que nos acercan a otro trastorno más común y neurodegenerativo: la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Gaucher es un trastorno que afecta al metabolismo lisosomal de la degradación de los esfingolípidos y que padecen personas portadoras de sendas mutaciones en los dos alelos del gen *GBA1* que codifica la glucosilceremida β -glucosidasa o glucocerebrosidasa (GluCer), bien idénticas (individuo homocigoto), bien diferentes (individuo heterocigoto compuesto). La prevalencia es baja, estimada en 0,25 por 10.000 habitantes en las poblaciones en general o, lo que hace que se considere como una enfermedad poco frecuente o minoritaria (en la población judía ashkenazí, con una prevalencia de 1 cada 850 individuos, no lo es). Clásicamente, se habla de tres formas clínicas: la de tipo 1 del adulto y no neuronopática; la de tipo 2 infantil, neuronopática aguda y más grave, y la de tipo 3 o forma juvenil neuronopática subaguda. La de tipo 1 es la más frecuente y supone más del 90 % de los casos clínicos en Europa y en EE. UU. Y, siendo una enfermedad rara, las personas que son portadoras de una mutación en heterocigosis del gen *GBA1* de la enfermedad de Gaucher tienen una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad de Parkinson, un trastorno frecuente y de etiología compleja. En un individuo, la presencia de una mutación en el gen *GBA1* en heterocigosis confiere una susceptibilidad con una *odds ratio* elevada, de 5,4, para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson y también de otras sinucleinopatías. Esta complejidad de la enfermedad de Parkinson incluye las mutaciones en *GBA1* y otros genes/*loci* *PARK* relacionados con formas genéticas de la enfermedad de Parkinson, muchas de ellas de inicio precoz.

La enfermedad de Parkinson y la demencia de cuerpos de Lewy son sinucleinopatías por asociarse a depósitos de α -sinucleína en los cuerpos de Lewy hallados en las neuronas de la *substantia nigra*, el córtex cerebral y el hipocampo, con pérdida de neuronas dopaminérgicas. No se conocen bien los mecanismos moleculares por los que interaccionan la glucocerebrosidasa y la α -sinucleína, pero los datos experimentales disponibles indican que existe una relación recíproca entre la actividad de ambas proteínas. Estos hallazgos indican también que existe una continuidad fisiopatológica más allá de los conceptos clásicos contrapuestos de rareza (lo raro) frente a frecuencia (lo común), y de la enfermedad como entidad nosológica frente a expresiones clínicas diferenciables del modo de enfermar individual.

Los capítulos que a continuación puede disfrutar el lector más o menos familiarizado con la enfermedad de Gaucher dan cuenta de esto que venimos hablando. En ellos se refleja la complejidad biológica del proceso de enfermar por una disfunción lisosómica, que se puede expresar como un trastorno raro monogénico recesivo con expresión hematopoyética, hepática, esplénica, ósea, pulmonar y neurológica, o que predispone a desarrollar un trastorno neurodegenerativo como la enfermedad de Parkinson, de la que, a pesar de que históricamente se han reconocido formas familiares, se pensaba que no influía en su etiopatogenia la variación del genoma. En su conjunto, los autores abordan todos los aspectos de la enfermedad de Gaucher, desde su epidemiología hasta su tratamiento y manejo clínico, pasando por los aspectos genéticos. Pero, sobre todo, nos hacen ver, nos muestran y enseñan que nada está totalmente dicho en la medicina y en la ciencia biomédica, lo que se ve reflejado en su buen hacer para explicarnos el papel del sistema nervioso en el proceso global de la enfermedad de Gaucher y de las personas que la padecen o son portadoras de una mutación en el gen que condiciona esta enfermedad.

Como se comenta en el capítulo 5, las mutaciones en *GBAI* y la menor actividad de la enzima glucocerebrosidasa por sí sola no justifican la aparición de la enfermedad de Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy, pero la búsqueda de mutaciones en el gen de la *GBAI* en los pacientes con enfermedad de Parkinson puede ayudar a comprender mejor la fisiopatología que relaciona a ambas entidades. Entonces, ¿de qué hablamos, de entidades nosológicas distintas o de expresiones fenotípicas de un continuum complejo que se pueden beneficiar de un conocimiento compartido de la fisiopatología que mejore las opciones diagnósticas y terapéuticas? De aquella mentalidad anatomoclínica de Laennec o fisiopatológica estricta de Claude Bernard podemos pasar a la mentalidad genómica personalizada del modo de enfermar como un proceso individual que requiera una aproximación abierta e integral en la búsqueda de biomarcadores y dianas terapéuticas propias para cada persona. Ni que decir tiene que la enfermedad de Gaucher y su relación con los problemas neurológicos es un ejemplo totalmente pertinente, que los autores y los editores de la obra, doctores José Luis Capablo, Alejandra Camacho y Pilar Giraldo, han sabido mostrarnos en español con acierto, pedagogía y todo el conocimiento que han ido adquiriendo en el buen quehacer diario a través de la atención de sus pacientes.

Francesc Palau
Hospital Sant Joan de Déu y CIBERER
Barcelona

1 CAPÍTULO

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Luis Carbajal Rodríguez

La enfermedad de Gaucher es un padecimiento de depósito lisosomal caracterizada por una interrupción en el metabolismo normal de los glucocerebrósidos, de origen genético, causada por la disminución en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa.

I. HISTORIA

Descrita inicialmente por Philippe Charles Ernest Gaucher en 1881 (1).

Posteriormente, Brill y cols. describieron su forma de herencia, que es autosómica recesiva y utilizaron desde ese momento el epónimo de “enfermedad de Gaucher” (2).

En los años veinte aparecieron reportes de la enfermedad de Gaucher en niños franceses con involucración neurológica progresiva y muerte antes de los 3 años de edad (3).

Diez años más tarde fue descubierta la composición del material acumulado por Aghion y cols., quienes encontraron preferentemente glucocerebrósido (4).

Fue posteriormente, en 1965, cuando Braddy y cols. (5) identificaron la actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa; con alteración bialélica (homocigotos o

heterocigotos compuestos) en la mutación de la enzima glucocerebrosidasa. Pudiéndose así realizar un diagnóstico con un amplio margen de seguridad. Esto se ha llevado a cabo hasta la fecha en leucocitos.

Los genes involucrados fueron localizados en el brazo largo del cromosoma 1 (*1q21-q31*, contiene 11 exones) (*GBA*), por Ginns y cols. (6), localizándose también el seudogene (*GBAp*) a 16kb del extremo 3 con una homología del 96 % con el gen funcional.

Se han encontrado numerosas mutaciones como resultado de recombinaciones no homólogas entre el gen y el seudogen (7).

La deficiencia de saposina “C” es bioquímica y clínicamente similar a la forma habitual de la enfermedad y se presenta por alteraciones de la función del gen activador (prosaposin C) (*PSAP*), el cual es requerido para activar bioquímicamente a la glucocerebrosidasa.

Desde el punto de vista bioquímico, el problema se presenta por acumulación lisosómica, al encontrarse una hidrólisis disminuida del glucocerebrósido (D-glucosilceramida, componente de las membranas de las células sanguíneas) por la enzima lisosomal glucocerebrosidasa ácida, acumulándose este en los lisosomas de los macrófagos y monocitos (sistema fagocitario mononuclear), que ocasiona su hipertrofia (8-12) y causa daño a este y disfunción orgánica con infiltración a los tejidos esqueléticos, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro (12,13).

Se han descrito más de 214 mutaciones distintas del gen *GBA* causante de la enfermedad que incluyen mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, aberraciones, empalmes y rearrreglos (14) y cuatro son los más comunes en diversas poblaciones: *N370S*, *L444P*, *84GG* y *IVS2 + IG-A*, que comprenden el 49 % y el 93 % en población judía y no judía y está ausente en pacientes japoneses en quienes los alelos más frecuentes son *L444P* (41 %) y *F2131* (14 %), que están asociados a las formas neuronopáticas. La mutación *N370S* produce la forma menos grave de la enfermedad y esto hace que existan individuos con el genotipo *N370S/N370S* asintomáticos. Algunos estudios sugieren que la mutación *N370S* debe de tener un origen único, mientras que la *L444P* parece ser una mutación recurrente (9,12).

2. FRECUENCIA

La enfermedad de Gaucher como desorden genético lisosomal es la más común (6,3 % de la patología por organelos), aún más en la población judía ashkenazí (1/450 homocigotos), con 100 veces más prevalencia que en la población general (1/40,000 a 1/60,000). En EE. UU. se tiene una incidencia en la población general del 3 al 5 % al año (15). La frecuencia de portadores para heterocigotos es de 1/14 en

individuos con ancestros judíos ashkenazí, mientras que en población general es de 1/500 (16).

3. CORRELACIÓN GENOTIPO Y FENOTIPO

Se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo para las mutaciones más frecuentes. La *N370S* origina un fenotipo no neuronopático (tipo 1), la *L444P* se asocia a un fenotipo neuronopático (tipo 2). En la población norrbottiana la mutación *L444P* produce el tipo 3 de la enfermedad y otros pacientes homocigotos para *L444P* desarrollan la enfermedad de tipo 2 (16,17).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se caracteriza por su polimorfismo clínico, que implica una variada sintomatología, tanto al inicio de sus manifestaciones clínicas como en la intensidad de estas.

Se tienen descritos 3 tipos clásicos: el tipo 1 no neuronopático es el más frecuente (94 %) y se diferencia del tipo 2 o neuronopático agudo (1 %) y del tipo 3 neuronopático crónico (5 %) por la ausencia de la afección del sistema nervioso central (9,10,16).

5. PATOGÉNESIS

El monocito es el predecesor del macrófago, se origina en la médula ósea y es capaz de emigrar a otros tejidos. La complejidad funcional del macrófago tisular es factor determinante en la variabilidad de las manifestaciones clínicas, adopta diferentes caracteres morfofuncionales según su localización (8).

Los esfingolípidos forman parte de las membranas celulares. Estos se basan en esfingosinas (ácido palmítico más serina), que, al combinarse con un ácido graso a través del grupo amino, forman la ceramida. Cuando esta es receptora de azúcares, forma la glucosilceramida, la cual es parte del grupo de glucocerebrósidos o glucoesfingolípidos. Este compuesto se encuentra distribuido en diversos tejidos humanos (como metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolípidos complejos del tipo de los gangliósidos o globósidos), primariamente de todas las membranas celulares.

Cuando la enzima está disminuida en su actividad catalítica o no existe, los macrófagos no degradan esta sustancia, la cual se almacena en su lisosoma, depositándose estas células en regiones perivasculares y endoteliales de los vasos sanguíneos de pequeño calibre (18), principalmente en el sistema nervioso central; aunque también en el bazo, hígado, médula ósea, huesos y, menos frecuentemente, en el pulmón (5,19).

El contenido de glucocerebrósidos puede estar elevado entre 10 a 1.000 veces, particularmente en el bazo (20). El acúmulo indefinido de células de Gaucher no explica todas las características de la enfermedad (21).

Diversos estudios indican que existe liberación de interleucina 1 β además de factor de necrosis tumoral alfa (22), así como de proteínas lisosomales (23,24). La más observada ha sido la quitotriosidasa, que se incrementa hasta 1.000 veces (25).

Esto explica, en parte, el aumento de autoanticuerpos, gamopatías, así como mieloma múltiple y linfomas de células β (26,27).

En cuanto a la etiopatogenia de las alteraciones neurológicas, aún es incompleta.

Se ha visto poco acúmulo de material intraneuronalmente en esta enfermedad, a diferencia de otras lipidosis (28).

Se han observado células de Gaucher en el espacio perivascular de Virchow Robin, en la corteza cerebral, así como en la sustancia blanca de la medula espinal (29,30); con menor frecuencia en la gris, tálamo y tejidos subependimarios de la medula espinal, ganglios basales, cerebelo, amígdalas cerebelosas e hipotálamo (19).

También existe vacuolización de células de Purkinje, así como astrocitosis difusa, con gran pérdida de neuronas; sobre todo en el tipo 2 del padecimiento (31,32).

El acúmulo lento y progresivo de glucocerebrósido se ha correlacionado con las formas agudas neuronopáticas (33); ultraestructuralmente aparecen cuerpos de inclusión en las neuronas típicos de acúmulo de glucocerebrósido llamados túbulos “retorcidos o trezados”.

Se presupone que la presencia de glucosilesfingosina desempeña un papel citotóxico y puede inducir, como ya se ha comentado, la activación intraneural de interleucinas, activando linfocitos y macrófagos (34).

6. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y SINTOMATOLOGÍA

En este capítulo se describirán las formas neuronopáticas.

Típicamente se han dividido para su estudio en tipo 2 o forma neuronopática aguda y tipo 3 o forma neuronopática crónica (35-37).

Estas formas están caracterizadas por complicaciones neurológicas importantes.

La forma de presentación del tipo 2 o neuronopática aguda es, sin duda, la enfermedad más severa en este tipo de patología. Los problemas neurológicos se presentan prácticamente desde el nacimiento o entre los 2 o 3 meses de edad, así como las

visceromegalias. La tasa de mortalidad es muy alta y la mayoría de los pacientes fallece antes de los 2 años de edad por complicaciones como la bronconeumonía recurrente (38).

Todo esto se caracteriza por dificultad para alimentarse por disfagia, espasmo laríngeo, estrabismo por lesión oculomotora (existe compromiso de los centros motores bulbares).

La aparición de convulsiones es frecuente y, como el deterioro cerebral es rápidamente progresivo, el paciente presenta desnutrición y, en los estadios finales, opistótonos, retrorreflexión cefálica, espasticidad y *trismus* (por involucración piramidal), llegando a la cuadriparesia espástica (39,40) (Fig. 1).

Las visceromegalias son muy importantes y llegan a abarcar casi todo el abdomen; secundario a esto, los pacientes desarrollan hepatopatía crónica con insuficiencia hepática y lo que esto conlleva. Así también, el hiperesplenismo crónico ocasiona, por un lado, plaquetopenia severa, que es causa de sangrados e inmunodeficiencia secundaria (41). Hay retraso del crecimiento hasta en el 78 % de los casos (Fig. 2).

Se ha descrito para este tipo de presentación una forma fatal con evolución fulminante después del parto con ictiosis cutánea e *hidrops fetalis* (19,36).



Figura 1. Paciente con enfermedad de Gaucher de tipo 2 con contracturas musculares importantes y crisis convulsivas por deterioro neurológico importante.



Figura 2. Paciente con enfermedad de Gaucher de tipo 2 en fase terminal con gran hepatoesplenomegalia, que además cursa con hiperesplenismo severo y coagulopatía de consumo.

Dentro de esta forma se describen dos subgrupos:

- Con leve o nula involucración del tracto piramidal, irritabilidad y alteraciones cognoscitivas.
- Con marcada evidencia de afección del tracto piramidal, irritabilidad y graves alteraciones cognoscitivas; este signo es de mal pronóstico, ya que ocasiona la muerte temprana (36).

Además de las alteraciones neurológicas, el aumento continuo del cociente de glucosilceramida/ceramida ocasiona hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica, paraqueratosis con ausencia de la capa granular. Hay además acúmulo masivo de células de Gaucher en los alveolos y capilares pulmonares, que originan fibrosis e hipertensión arterial pulmonar (32).

La forma de presentación del tipo 3 o neuronopática subaguda, inicialmente fue reportada en Suecia en la provincia de Norrbotten (42). Se refiere como una variante intermedia entre los tipos 1 y 2.

Se presenta con una incidencia estimada de 1:200.000 habitantes. Puede iniciarse en la infancia, en la niñez o en el adulto joven (30 %).

Aquí se incluyen todas las formas de presentación con afección neurológica que no están en la forma de tipo 2 o aguda.

Presenta por esto una gran variabilidad clínica en el momento de su presentación y en la gravedad de su cuadro clínico, con progresión lenta. La mutación causante en C.1448T > C (p.L444P) (43,44). Cuando se presenta en homocigosis, las manifestaciones sistémicas son muy severas, pero solo la mitad de estos pacientes tiene anomalías neurológicas.

Algunos pacientes expresan la patología como hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y alteraciones esqueléticas. Otros, con parálisis supranuclear, apraxia oculomotora, crisis convulsivas mioclónicas, retraso en el crecimiento y pobre ganancia de peso. Otros más, con alteraciones pulmonares, hipertensión pulmonar, cirrosis hepática con varices esofágicas y retraso psicomotor (45,46) (Figs. 3 y 4).

Existen tres subtipos:

- Tipo 3A: corresponde al fenotipo observado en la forma norrbottiana; tiene un debut tardío (infancia, adolescencia), con moderada afectación visceral y alteraciones neurológicas lentamente progresivas, pero de evolución severa con demencia y ataxia (42).
- Tipo 3B: de inicio precoz, con escasas manifestaciones neurológicas, como oftalmoplejía, parálisis supranuclear horizontal, epilepsia, ataxia, espasticidad,



Figura 3. Paciente con enfermedad de Gaucher de tipo 3 con gran hepatoesplenomegalia.



Figura 4. La misma paciente años más tarde. Nótese la gran apraxia oculomotora.

deterioro intelectual. Además de manifestaciones viscerales predominantemente progresivas y agudas, con hipertensión portal y pulmonar. Fallecen hacia la tercera década de la vida.

- Tipo 3C: con presentación precoz. Hay parálisis oculomotora aislada, además de lesión visceral. Característicamente presentan valvulopatía mitral y/o aortica, sobre todo en pacientes con mutación homocigota *D409H* (36,48).

Se debe considerar de alto riesgo para su futura evolución a todo el grupo de pacientes con manifestaciones clínicas neurológicas. Hay reportes de mutaciones nuevas y agravamiento de epilepsia mioclónica (43,44), así como de lesiones oculares importantes (45).

En cuanto a la evolución inicial del compromiso neurológico en pacientes con enfermedad de Gaucher, se puede utilizar la propuesta de la tabla I.

7. TRATAMIENTO

7.1. Tratamiento para las formas neuronopáticas

Los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 2, dado lo agudo de su evolución, fallecen en un alto porcentaje antes del año de edad y no reciben terapia de reemplazo enzimático, ya que la respuesta es nula (42).

– Tabla I –

Evaluación inicial del compromiso neurológico en pacientes con enfermedad de Gaucher

1. Exámen clínico
<ul style="list-style-type: none">• Examen neurológico realizado por un neurólogo, preferentemente neurólogo pediátrico o un neurólogo con experiencia en la enfermedad de Gaucher neuronopática• Cada 3 meses durante el primer año, luego cada 6 meses
<ul style="list-style-type: none">• Examen de movimientos oculares, preferentemente realizado por un oftalmólogo y con mediciones objetivas cada 6 meses
<ul style="list-style-type: none">• Investigación neurooftalmológica adicional, incluyendo oftalmoscopia directa, cada 12 meses
<ul style="list-style-type: none">• Medición de la audición periférica cada 12 meses
2. Imágenes cerebrales
<ul style="list-style-type: none">• RMN o TC
3. Neurofisiología
<ul style="list-style-type: none">• EEG
<ul style="list-style-type: none">• Respuestas evocadas del tallo cerebral cada 12 meses
4. Neuroscometría cada 12 meses
<ul style="list-style-type: none">• Evaluar el cociente intelectual

En la forma neuronopática subaguda o de tipo 3, el tratamiento revierte las manifestaciones tisulares fuera del sistema nervioso central, ya que la enzima administrada no atraviesa la barrera hematoencefálica (39-41,49,50).

Esta variabilidad en el tratamiento se ha debido a la heterogenicidad genética, así como a la edad de inicio del tratamiento y a la respuesta a él, que puede ser positiva en algunos casos, aunque algunos autores coinciden en que más que nada es la evolución de este tipo 3 (42,51-53).

En este caso, la utilización del tratamiento con reductores de sustrato o “chaperones” puede ser necesaria para coadyuvar en el manejo (54,55); sobre todo en los casos con la mutación *L444P* en homocigosis y la *D409H*. Los pacientes con otro tipo de mutaciones tienen rápidamente degeneración neurológica, sobre todo con aparición de epilepsia mioclónica (19,56).

PUNTOS CLAVE

- La etiopatogenia de las alteraciones neurológicas en la enfermedad de Gaucher es incompleta.
- La mayoría de los pacientes con el tipo 2 de la enfermedad de Gaucher fallecen antes de los 2 años por complicaciones neurológicas o infecciosas.
- Existen tres subtipos de la forma 3 de la enfermedad de Gaucher: A, forma norrbottiana; B, forma en la que predomina la afectación visceral y la oftalmoplejía parálisis supranuclear horizontal; C: parálisis oculomotora y valvulopatía mitral y/o aórtica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaucher P. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie [doctoral thesis]. París; 1882.
2. Brill N, Mandelbaum F, Libman E. Primary splenomegaly-gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J Med Sc* 1905;129:491-504.
3. Oberling C Woringer P. La maladie de Gaucher chez la nourrisson. *Rev Française de Pédiatrie* 1927;3:475-532.
4. Aghion H. La maladie de Gaucher dans l' enfance: forme cardiorenale [doctoral thesis]. París: Faculte de Medecine de Paris; 1934.
5. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of an Enzymatic Deficiency in Gaucher's Disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-5.
6. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher Disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-83.
7. Alfonso P, Aznarez S, Giral M, Pocovi M, Giraldo P. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Genet* 2007;52:391-6.
8. Christomanou H, Aignesberger A, Linke RP. Immunochemical characterization of two activator proteins stimulating enzymic sphingomyelin degradation in vitro. Absence of one of them in a human Gaucher disease variant. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986;367(9):879-90.
9. Giraldo P, Giral M, Pérez Calvo JL, Pocoví M. Enfermedad de Gaucher. 2ª ed. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher; 2002. p. 17-273.
10. Wenstrup J, Kacena A, Kaplan P, Pastores M, Prakash-Cheng A, Zimram A, Hangarter N. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher Disease. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007;22(1):119-26.
11. Santos M, Morizon G. Enfermedades genéticas en el recién nacido: enfoque clínico. En: Tapia JL, Ventura P, editores. *Manual de Neonatología*, 2a ed., 2000;113-20.
12. Arrellano Valdez CA, Ávila Arreguin EV, Ávila Tapia DA, Barrios L, Belmont Martínez L, Blass Jaimes P, et al. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2010;48:167-86.
13. Esplin JA. Overview: Gaucher Disease. *Gaucher clinical Perspectives* 1994;2:1-16.
14. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M. Analysis of the glucocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian Gaucher patients. *Hum Mutat* 2002;20:234-5.

15. Landgren O, Ingemar T, Gridley G, Caporaso NE. Risk of malignant disease among 1525 adult male vs. veterans with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1189-94.
16. Castelló GF, Domínguez L, del Toro MR, Chabás AB. Enfermedad de Gaucher (homocigoto D409/D409H: Evolución con tratamiento enzimático sustitutivo. *Actas DermoSifiliográficas* 2001;3(54).
17. Gatt S. Enzymatic hydrolysis of sphingolipids. I. Hydrolysis and synthesis of ceramides by an enzyme from rat brain. *J Biol Chem* 1966;24:2724.
18. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prong clin Biol Res* 1982;95:177-217.
19. Niederau C, Beck M, vom Dahl S, Häussinger D, Mengel E, Wilhelm PL. Gaucher Disease. 2ª ed. UNI. MED Verlag AG, D-28323 Bremen; 2006-2009.
20. Suzuki K. Glucosylceramide and related compounds in normal tissues and in Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:219-30.
21. Falled S, Grase ME, Sibille A. Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. *Pediatr Research* 1992;31:496-502.
22. Mizukami H. Systemic inflammation in glucocerebrosidase-deficient mice with minimal glucosylceramide storage. *J Clin Invest* 2002;109(9):1215-21.
23. Michelakakis H. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317(3):219-22.
24. Barak V. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999;10(2):205-10.
25. Hollak CE. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994;93(3):1288-92.
26. Marti GE. Polyclonal B-cell lymphocytosis and hypergammaglobulinemia in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 1988;29(4):189-94.
27. Shiran A. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993;72(1):219-24.
28. Soffer D. Central nervous system involvement in adult-onset Gaucher's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980;49(1):1-6.
29. Conradi N. Late-infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991;82(2):152-7.
30. Adachi M. Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher's disease. *Arch Pathol* 1967;83(6):513-26.
31. Winkelman MD. Non-infantile neuronopathic Gaucher's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1983;33(8):994-1008.
32. Giraldo P, Giral M, Pérez Calvo JI, Pocovi M. Enfermedad de Gaucher. 2ª ed. FEETEG Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher; 2003.
33. Kaye EM. Type 2 and type 3 Gaucher disease: a morphological and biochemical study. *Ann Neurol* 1986;20(2):223-30.
34. Gery I. Relationship between production and release of lymphocyte-activating factor (interleukin 1) by murine macrophages. 1. Effects of various agents. *Cell Immunol* 1981;64(2):293-303.
35. Carbajal RL, Voirol GA, Mora MI. La relación genotipo y fenotipo de la enfermedad de Gaucher en pacientes mexicanos. Estudio comparativo. *Acta Pediatr Mex* 2011;32(1):38-45.
36. Carbajal RL, Rodríguez HR, Zarco RJ. Errores innatos del metabolismo en el niño. Mc Graw Hill; 2013.
37. Carbajal RL, Voirol GA, Mora MI, Rodríguez HR, Zarco RJ. Epidemiología de la enfermedad de Gaucher en México. *Acta Pediatr Mex* 2011;32(5):277-80.
38. Bove KE, Daugherty C, Grabowski GA. Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. *Hum Pathol* 1995;26:1040-1045.

39. Carbajal RL, Gómez GF, Mora TA, Rodríguez HR, Zarco RJ. Terapia de Reemplazo Enzimático en una paciente con enfermedad de Gaucher tipo III. *Act Pediatr Mex* 2012;33(1):9-19.
40. Mankin HJ, Rosental DI, Xavier R. Gaucher Disease: New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:748-62.
41. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10(4):81-902.
42. Lee NC, Chien YH, Wong SL, Sheen JM. *Blood Cells Molecules and Diseases* Madrid: Elsevier; 2014.
43. Tajima A, Ohashi T, Hamano S, Higurashi N, Ida H. Gaucher Disease Patient with Myoclonus Epilepsy and a Novel Mutation. *Elsevier* 2010;42(1):65-68.
44. Park JK, Orvisky E, Tayebi N. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003;53(3):387-95.
45. Cox TM, Capellin, S.von Dahl. Management of non-neuronopathic gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, biphosphonate therapy, use to biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(3):319-36.
46. Brunel-Guitton C, Gaorges-Etienne R, Galipeau J, Alos N, Miron M-C, Therrien R, et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: What should we use as maintenance dosage. *Mol Genet Metab* 2009;96:73-6.
47. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB. Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology* 1993;(43):1993-7.
48. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995;346:1000-3.
49. Elstein Y, Eisenberg V, Granogvsky-Grisaru S. Pregnancies in Gaucher Disease: A 5 year study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:435-41.
50. Pastores M. Gaucher disease. *GeneReviews* 2006 [citado: 2006 02/03/2006]. Disponible en: <http://www.genetests.org/query? dz=gaucher>
51. Altarescu G, Hill S, Wiggs E. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138:539-47.
52. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C. A French experience of type 3 Gaucher disease: phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev* 2011;33:131-9.
53. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:660-4.
54. Zimran, A, Altarescu G, Elstein D. Pilot study using ambroxol as a pharmacological chaperone in type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50:134-7.
55. Pastores GM, Barnett NL. Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type I. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(2):273-81.
56. Park JK. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003;53(3):387-95.

CAPÍTULO 2

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

José Luis Capablo Liesa, Raquel Alarcia Alejos y José Antonio Crespo Burillo

Los hallazgos neuropatológicos más consistentes en la afectación del sistema nervioso central en la enfermedad de Gaucher (EG) son los acúmulos de células de Gaucher periadvenciliales, así como la pérdida neuronal y la astrogliosis (1-4).

El análisis más detallado de la patología cerebral en EG fue realizado por Wong y cols. (5). Después de analizar 14 cerebros de pacientes de tipo 1, 2 y 3 de EG, pudo demostrar que había una afectación de las capas corticales III y V, la CA 2-4 del hipocampo y la capa 4b de la corteza calcarina, en todos los pacientes con EG. El tronco del encéfalo estaba gliótico en muchos pacientes, así como la sustancia negra y el núcleo rojo del mesencéfalo, el núcleo reticulotegmental (RtTg) del puente (relacionado con los movimientos oculares) y el núcleo coclear y el colículo inferior.

Otra característica anatómica de estas estructuras es que muchas de ellas mandan fibras trepadoras hacia el cerebelo. Entre ellas el RtTg, que recibe aferencias desde la capa V del córtex, los núcleos vestibulares, los núcleos reticulares laterales, etc. (5).

Limitaremos pues esta revisión anatómica del sistema nervioso a los territorios que, bien en el humano, bien en el animal, hayan demostrado una alteración histológica o un complejo sintomático ligado a la EG. La intención es permitir comprender mejor los conceptos anatómicos y fisiopatológicos que subyacen en la afectación del sistema nervioso causada por esta enfermedad hematológica.

I. TRONCO CEREBRAL

El tronco del encéfalo contiene vías nerviosas que comunican el tálamo, hipotálamo, córtex cerebral, cerebelo, núcleos de los nervios craneales y la médula espinal (6).

Las principales vías sensitivas proceden de la médula espinal. Transmiten el dolor y la temperatura (sistema espinotalámico), la propiocepción consciente y la sensación discriminativa (sistema lemniscal-columna dorsal), la propiocepción inconsciente (tracto espinotalámico, lemnisco-columna dorsal y espinocerebeloso) y la sensación táctil (sistema lemniscal-columna dorsal y espinotalámico). Desde el territorio facial a través de los nervios craneales (tracto descendente trigeminal y trigéminotalámico, así como el lemnisco lateral).

Las vías motoras incluyen aquellas que activan directamente los segmentos inferiores espinales (corticoespinal) y de la motilidad de la cara y el cuello (corticobulbar), y las que lo hacen de forma indirecta (reticuloespinal rubrospinal y vestibuloespinal). Gran parte de los circuitos de control cerebeloso se localizan a este nivel, así como porciones de los circuitos de control de los ganglios basales (sustancia negra y núcleo rojo). Existen otras vías específicas del tronco cerebral, como es el fascículo longitudinal ascendente medial, por el que transitan fibras bidireccionales en relación con la consciencia y los sistemas de regulación interna, y aquellas relacionadas con el sistema motor ocular, auditivo y vestibular.

En el bulbo raquídeo se encuentran las neuronas motoras para la deglución, los movimientos de la lengua, la articulación de la palabra y para funciones motoras viscerales; en la protuberancia están los núcleos relacionados con la motilidad, sensibilidad e inervación parasimpática de la cara; en el mesencéfalo se alojan los núcleos de la acomodación pupilar. La formación reticular paramediana se extiende desde el bulbo hasta el mesencéfalo y recibe estímulos de todas las áreas implicadas en los movimientos de los ojos, incluyendo los núcleos vestibulares, colículo superior, región pretectal, cerebelo y campos oculares corticales (área frontal 6 y occipital 19). El control de la mirada conjugada horizontal está integrado a nivel pontino y el vertical en el mesencéfalo. Los circuitos básicos para las miradas conjugadas están activados por diferentes sistemas de control, que incluyen los reflejos oculo vestibular, sistema sacádico, sistema optocinético-seguimiento lento y sistema de convergencia.

Estos núcleos mandan la información a través de diez pares de nervios craneales que tienen una función similar a la de los nervios espinales.

Además, en el mesencéfalo se encuentran los sistemas de regulación interna, incluyendo el sistema de activación reticular ascendente que actúa en los ciclos de vigilia-

sueño, atención y consciencia, y en el bulbo los núcleos sensoriales viscerales (núcleo solitario), formaciones reticulares que controlan la respiración o integran patrones motores complejos para realizar la deglución o el vómito y neuronas pregangliónicas simpáticas y parasimpáticas de los nervios craneales III, VI, IX y X.

Por último, existen sistemas especiales que intervienen en la audición y en el equilibrio y cuyos núcleos se asientan en la unión bulboprotuberancial.

2. CEREBELO

El cerebelo es la mayor estructura de la fosa posterior y es importante en la integración de la propiocepción inconsciente, que se relaciona estrechamente con el sistema motor (6).

Está compuesto por dos hemisferios y una porción medial: el vermis. Se puede dividir en tres lóbulos segmentados transversalmente, cada uno de los cuales contiene una porción de vermis y del hemisferio adyacente. El lóbulo anterior formado por el vermis y el hemisferio cerebeloso por delante de la cisura anterior, el lóbulo floculonodular, que es el más caudal, y el lóbulo posterior, que incluye el resto del cerebelo.

El vermis recibe las aferencias espinocerebelosas que se relacionan con las sinergias musculares de la acción de caminar. Las regiones laterales que corresponden a los hemisferios cerebelosos reciben aferencias corticopontocerebelosas y coordinan los movimientos de los miembros ipsilaterales. El lóbulo floculonodular se encarga de la coordinación de la cabeza y los movimientos de los ojos y del mantenimiento del equilibrio a través de sus conexiones con el sistema vestibular.

El cerebelo está conectado con el tronco cerebral por tres pares de pedúnculos que contienen las aferencias y eferencias cerebelosas. El inferior transporta fibras desde el tronco cerebral y la médula relacionadas con la sensibilidad propioceptiva. El pedúnculo medio contiene solo fibras provenientes de los núcleos pontinos contralaterales y del córtex cerebral contralateral. El pedúnculo superior es la principal vía eferente cerebelosa y a su través monitoriza y modula la actividad del sistema motor mediante las vías corticoponto-cerebelo-dentato-tálamo-cortical y la vía cerebelo-dentato-rubro-olivo-cerebelosa.

El córtex cerebeloso está formado por tres capas. La molecular, la más externa, está formada por axones y dendritas y aisladas neuronas estrelladas y en cesta. La media contiene las células de Purkinje. La interna incluye pequeñas neuronas densamente ordenadas llamadas granulosas, y aisladas neuronas de mayor tamaño llamadas de Golgi.

Las fibras aferentes terminan como fibras trepadoras y fibras musgosas:

- Las fibras musgosas hacen sinapsis con las dendritas de las células granulosas y de Golgi. Los axones de las neuronas granulosas alcanzan la capa molecular y excitan las dendritas de las neuronas en cesta, estrelladas y células de Purkinje en una amplia red sináptica. Las neuronas estrelladas y en cesta son inhibitorias para las células de Purkinje. A su vez, los axones de las neuronas de Golgi hacen sinapsis inhibitorias en las neuronas granulosas. Debido a la organización espacial de la corteza cerebelosa, las neuronas inhibitorias crean una intensa inhibición de las células de Purkinje que rodean a la zona activada. Este sistema de células musgosas modula la actividad cerebelosa durante el movimiento voluntario.
- Los axones de las vías olivocerebelosas terminan como fibras trepadoras y son excitatorias, adaptando a las células de Purkinje a nuevas circunstancias y son muy importantes en el aprendizaje motor.

Los axones de las células de Purkinje son la única eferencia cerebelosa y se proyectan sobre los núcleos cerebelosos (dentado, emboliforme, globoso y fastigial) formando sinapsis inhibitorias, excepto un pequeño número que van directamente a los núcleos vestibulares.

3. GANGLIOS BASALES

3.1. Anatomía de los ganglios basales

Los ganglios de la base están formados por una colección de núcleos grises localizados en la base del telencéfalo, en la porción central del diencéfalo y en el tegmento mesencefálico. Dentro de estos ganglios se incluyen el estriado (formado por los núcleos caudado, putamen y *accumbens*), el globo pálido (dividido en pálido interno y externo), la sustancia negra (divida en *pars compacta* y *pars reticulada*) y el núcleo subtalámico (7).

El ganglio estriado está formado por los núcleos caudado y putamen. Recibe la mayor parte de las aferencias corticales, por lo que debe considerarse como el ganglio de aferencia del circuito (8). El núcleo caudado presenta una morfología curvada que atraviesa el hemisferio en el borde lateral de cada ventrículo lateral (9). Presenta un diámetro mayor a nivel ventral (cabeza del caudado), que es más estrecho a nivel dorsal (cola del caudado), y la porción entre ambas se denomina cuerpo del caudado. La cola discurre ventralmente al asta temporal del ventrículo lateral y finaliza en la amígdala. La estructura en la que confluyen la parte inferior de la cabeza del caudado y la parte ventral del putamen forman el núcleo *accumbens*. El putamen es una estructura de morfología ovalada, situada medial a la corteza insular y a la cápsula externa,

y delimitado lateralmente por el globo pálido externo y rostralmente, por la corona radiada. La mayor parte de las neuronas del estriado tienen numerosas espinas dendríticas, por lo que se denominan neuronas espinosas. Su principal neurotransmisor es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), con función inhibitora (7).

El globo pálido se divide en interno y externo. Se localizan medialmente al núcleo putamen, con el que forman el núcleo lenticular, y lateralmente al brazo posterior de la cápsula interna. Inferior a esta estructura se localiza la sustancia innominada, y rostralmente, la comisura anterior. Su principal neurotransmisor es el GABA (7-9).

La sustancia negra se localiza a nivel ventral en el mesencéfalo, a nivel dorsal con respecto a los pedúnculos cerebrales, y ventral con respecto al tegmento mesencefálico. La *pars compacta* se localiza a nivel dorsal y caudal con respecto a la *pars reticulada*, tiene un color oscuro debido a la presencia de neuronas de neuromelanina, y es rica en células productoras de dopamina. La *pars reticulada* está formada por neuronas gabaérgicas (7-9).

El núcleo subtalámico es un núcleo de pequeño tamaño de morfología lenticular, situado en el límite entre el mesencéfalo y el diencéfalo. A nivel medial delimita con el brazo posterior de la cápsula interna, dorsalmente con el fascículo lenticular y ventralmente con la zona incerta. Es el único ganglio basal con función excitadora a través de neuronas que utilizan como neurotransmisor glutamato (7-9).

3.2. Fisiología de los ganglios de base

Clásicamente se ha considerado que los ganglios basales forman el sistema extrapiramidal, que modula el funcionamiento del sistema que origina la actividad motora voluntaria: el sistema piramidal; sin embargo, este concepto no abarca todas sus funciones (10). Los ganglios basales interrelacionan con otros sistemas como el oculomotor, con áreas prefrontales relacionadas con funciones cognitivas superiores como la planificación y la ejecución, y el sistema límbico implicado en la memoria operativa y en la modulación del estado afectivo (11).

Se han propuesto cinco vías principales corticosubcorticales, con circuitos paralelos, separados y cerrados: motor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y límbico. Estas cinco vías pueden dividirse de forma más simple en tres divisiones: sensitivomotora, asociativa y límbica (9). Sin embargo, todas ellas convergen información a nivel del globo pálido, la *pars reticulada* de la sustancia negra y el tálamo (7).

3.2.1. Aferencias

El principal circuito de los ganglios basales se origina en el neocórtex, que envía neuronas aferentes excitatorias a los ganglios basales que emplean como neurotransmisor glutamato.

El núcleo caudado recibe proyecciones de las áreas de asociación de toda la corteza. Estas aferencias están organizadas topográficamente, de manera que las procedentes de lóbulos frontales terminan en la cabeza del caudado, las del parietal, en el cuerpo y las temporoccipitales, en la cola. De esta manera, el caudado recibe información cognitiva que contribuye a la iniciación de los actos motores complejos

El putamen recibe aferencias de la corteza somatosensitiva primaria y secundaria, la corteza secundaria visual y auditiva, y de las áreas premotora y motora. Por lo tanto, su principal función es procesar la información acerca del contexto sensitivo en el que se realiza el movimiento. Las aferencias del córtex motor se proyectan bilateralemente. El resto de las proyecciones son ipsilaterales. Las proyecciones en el putamen tienen una distribución somatotópica, de manera que en la porción dorsolateral está representada la extremidad inferior, en la ventromedial, el cráneo y en las porciones anteriores, la extremidad superior.

El núcleo *accumbens* recibe proyecciones desde la corteza orbitofrontal y de áreas límbicas como el hipocampo y la amígdala (9-12).

En función de las aferencias corticales, algunos autores dividen las cinco vías principales en diferentes asas (13):

- *El asa motora*: inicia sus aferencias en la corteza motora primaria hacia el estriado y finaliza en la porción lateral del putamen.
- *El asa premotora*: se inicia en la corteza dorsolateral y motora suplementaria hacia la zona dorsomedial del putamen.
- *El asa oculomotora*: se origina en el campo oculogiro frontal y en el campo oculogiro suplementario, convergiendo en las porciones central y lateral del caudado.
- *El asa prefrontal dorsolateral*: comienza en las áreas 9 y 46 de Brodman, con aferencias hacia el caudado.
- *El asa límbica*: envía aferencias desde regiones orbitofrontales y áreas corticales mediales (áreas corticales 14, 24, 25, 32) hacia el estriado ventral, compuesto por el núcleo *accumbens*, una parte ventromedial del núcleo caudado y otra ventral del putamen.

3.2.2. Vía directa e indirecta

Dentro de cada circuito principal (motor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y límbico) existe un nivel añadido de complejidad con otras dos vías: directa e indirecta. Dependen de si el flujo estriatal conecta de manera directa con el pálido interno o cruza en primer lugar al pálido externo y al núcleo subtalámico antes de

terminar en el pálido interno. De manera simplificada puede decirse que todos los ganglios de la base emiten eferencias GABA, excepto el núcleo subtalámico, que es glutamatérgico. Cada vía posee efectos opuestos dentro de cada circuito, de manera que el directo potencia la activación cortical y el indirecto facilita su inhibición (9,12).

En el circuito directo, la corteza cerebral por medio de neuronas excitatorias glutamatérgicas conecta con neuronas dopaminérgicas del estriado con receptores D1. Estas neuronas D1 proyectan hacia el globo pálido interno y la *pars* reticulada de la sustancia negra mediante neurotransmisión inhibitoria GABA. Estas estructuras proyectan a su vez neuronas gabaérgicas que inhiben el tálamo, de manera que al inhibirse provocan la activación del tálamo, el cual, mediante neuronas excitatorias glutamatérgicas que se proyectan hacia la corteza, facilita la excitación cortical (7,12,13).

El circuito indirecto se inicia desde la corteza cerebral que emite neuronas glutamatérgicas sobre receptores D2 del estriado. Al activarse el estriado, este inhibe mediante neurotransmisión gabaérgica al pálido externo, que a su vez se encuentra inhibiendo el núcleo subtalámico. El núcleo subtalámico proyecta neuronas excitatorias sobre el globo pálido interno y la *pars* reticulada, que a su vez mediante neuronas gabaérgicas produce la inhibición del tálamo, que deja de excitar la corteza con sus proyecciones glutamatérgicas, inhibiéndose así la actividad cortical. (7)

La *pars* compacta de la sustancia negra actúa en ambos circuitos como modulador D1 y D2. Los axones ascendentes de las células dopaminérgicas de la sustancia negra compacta terminan directamente en neuronas espinosas estriatales. La liberación de dopamina excita a las neuronas estriatales que se proyectan sobre el pálido interno; es decir, facilita la vía directa activando receptores D1; e inhibe a las neuronas espinosas que se proyectan sobre el pálido externo, inhibiendo la vía indirecta al inhibir receptores D2, facilitando así los movimientos iniciados en la corteza motora (12,13).

3.2.3. Circuitos funcionales y patología (9,11)

Circuito motor (división sensitivomotora): la función de este circuito consiste en la modulación del sistema piramidal. Con la afectación de la vía motora directa que facilita el inicio y el mantenimiento del movimiento se producirán trastornos hipocinéticos. Si la vía indirecta que ayuda a suprimir el movimiento extraño se ve inhibida, se producirán trastornos hiperkinéticos.

Circuito oculomotor (división sensitivomotora): el circuito oculomotor participa en el control de los movimientos sacádicos oculares. Su daño produce alteraciones en la fijación visual, negligencia visual y déficit de atención.

Circuito dorsolateral prefrontal (división asociativa): en caso de patología se verán afectadas funciones como la capacidad de planificación, programar secuencias, la memoria espacial y verbal, la autoconsciencia y la fluidez verbal.

Circuito orbitofrontal (división límbica): implicado en el humor social, la motivación y la inhibición. Su daño desinhibe la personalidad y causa perseveración, lo que hace difícil adaptar el humor al ambiente externo y procesar información externa.

Circuito cingulado anterior (división límbica): su daño produce desórdenes emocionales como depresión y apatía.

4. CÓRTEX CEREBRAL

4.1. Citoarquitectura

El córtex cerebral (6,8) se puede subdividir en límbico, paralímbico y neocórtex, en función de la diferenciación de las capas celulares. El córtex límbico es el más primitivo e incluye la amígdala y el hipocampo. El córtex paralímbico tiene un grado de diferenciación intermedia e incluye el córtex parahipocámpal, el córtex cingulado y regiones medias del lóbulo frontal, temporal e ínsula. El neocórtex es el más diferenciado y ocupa la superficie de los hemisferios cerebrales, formando los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital.

El neocórtex incluye áreas motoras y sensitivas primarias y dos tipos de áreas asociativas. Las áreas de asociación específicas de cada modalidad se denominan córtex asociativo unimodal. Rodeando estas áreas existe el córtex asociativo heteromodal o multimodal, que recibe e integra las aferencias de varias modalidades sensoriales.

El lóbulo frontal contiene el córtex motor primario y el córtex premotor, el área del lenguaje motor en el hemisferio dominante y el córtex asociativo prefrontal. El lóbulo parietal es un córtex sensorial primario y asociativo. El lóbulo temporal además incluye el giro trasverso de Heschl o córtex auditivo primario y en el hemisferio izquierdo el área sensitiva del lenguaje en el área de Wernicke, el resto del lóbulo corresponde a córtex sensitivo multimodal. El lóbulo occipital contiene el córtex visual y sus áreas asociativas que abarcan también la unión parietotemporal.

4.2. Histología

Los dos tipos principales de neuronas corticales son las células piramidales y varios tipos de interneuronas. Las neuronas piramidales son células excitatorias que proyectan sus axones a otras áreas del córtex cerebral o hacia estructuras subcorticales. Las interneuronas son habitualmente células inhibitorias que controlan la excitabilidad de las neuronas piramidales.

Las neuronas piramidales tienen una dendrita apical con abundantes espinas dendríticas y un axón que se extiende vertical u horizontalmente. Las interneuronas están ampliamente interconectadas entre sí, formando una extensa red cortical.

Estas neuronas se organizan en capas horizontales que varían entre tres capas en el hipocampo y seis en el neocórtex:

- Capa I: en la capa superficial predominan las ramas terminales de dendritas y axones. La mayor parte de las ramas dendríticas proviene de las células piramidales y los axones se originan en el tálamo y en el tronco cerebral. La lámina molecular es, en esencia, un campo sináptico
- Capa II: la capa granular externa contiene interneuronas y células piramidales que proyectan al córtex contralateral.
- Capa III: las neuronas son células piramidales típicas que interactúan con otras áreas corticales como fibras de asociación o comisurales.
- Capa IV: la capa granular interna, con abundantes interneuronas estrelladas que reciben axones talamocorticales y proyectan fibras excitatorias glutamaérgicas sobre las neuronas piramidales. Esta capa está muy desarrollada en el córtex sensorial primario.
- Capa V: la capa piramidal interna contiene grandes neuronas piramidales que proyectan sus axones a los ganglios basales, tronco cerebral y médula espinal. Esta capa es muy prominente en las áreas motoras (células de Betz).
- Capa VI: contiene neuronas fusiformes que se proyectan preferentemente sobre el tálamo.

4.3. Organización y conectividad

La organización del neocórtex se basa en una columna de tejido cortical que incluye las seis capas y representa una unidad funcional. Las neuronas de cada columna reciben estímulos de otras columnas, núcleos talámicos, tronco cerebral y el sistema de alerta. Dentro de una columna existen interacciones excitatorias recurrentes entre las células piramidales de las capas profundas y superficiales. La activación de una columna es asociada con inhibición de las columnas que la rodean. Estos mecanismos de inhibición son importantes para la discriminación sensorial y la actividad motora fina. A la vez, columnas con similares propiedades están interconectadas entre ellas a través de amplias áreas del córtex.

Los axones de neuronas del sistema de alerta (intralaminal talámico y del tronco cerebral) y de otras áreas corticales excitan las dendritas apicales de las células piramidales. Las aferentes de núcleos talámicos específicos excitan las dendritas basales de células piramidales en las láminas 3, 5 y 6, y las células estrelladas en la lámina 4, que a su vez excitan células piramidales en la misma columna. También en la lámina 4, las ramas de las aferentes talámicas y los axones de las células piramidales excitan las células de canasta, que inhiben las células piramidales en las columnas adyacentes.

El procesamiento de la información en el córtex cerebral es jerárquico. La información sensorial alcanza las áreas sensoriales primarias donde se identifican estímulos específicos simples. En las áreas unimodales se representan combinaciones de características sensoriales que ya permiten reconocer el objeto completo. Esta información es reenviada a las áreas heteromodales en las que el objeto se coloca en contexto, se identifica, se nombra, etc. Estas áreas heteromodales están conectadas con áreas heteromodales del córtex prefrontal y áreas paralímbicas, donde la información es integrada en las funciones ejecutivas, control del comportamiento, la memoria y la emoción, ligadas al objeto representado. Existe un flujo recíproco de información entre las áreas primarias sensoriales, las asociativas y las áreas motoras, prefrontales y límbicas, que son críticas para mecanismos de selección de la atención, para elegir preferencias emocionales y contribuir al reconocimiento del objeto.

Cada función cortical depende del procesamiento de la información por una red neuronal separada anatómicamente, que envuelve amplias áreas del neocórtex, córtex paralímbico y límbico que interactúan a través de conexiones corticales y subcorticales específicas. El mecanismo por el que ocurre esto no es bien conocido y depende de una actividad rítmica, sincronizada y de alta frecuencia en poblaciones neuronales gabaérgicas muy interconectadas, y circuitos recíprocos corticotálamicocorticales.

PUNTOS CLAVE

- El control de la mirada conjugada horizontal está integrado a nivel pontino y el vertical en el mesencéfalo.
- En el mesencéfalo se encuentran los sistemas de regulación interna, incluyendo el sistema de activación reticular ascendente que actúa en los ciclos de vigilia-sueño, atención y consciencia.
- En el bulbo los núcleos sensoriales viscerales (núcleo solitario) y las formaciones reticulares controlan la respiración e integran patrones motores complejos para realizar la deglución o el vómito.
- El vermis cerebeloso se relaciona con las sinergias musculares de la acción de caminar, los hemisferios cerebelosos coordinan los movimientos de los miembros ipsilaterales y el lóbulo floculonodular se encarga de la coordinación de la cabeza y los movimientos de los ojos y del mantenimiento del equilibrio.
- Los ganglios basales forman el sistema extrapiramidal, que modula el funcionamiento de la actividad motora voluntaria. Además, interrelacionan con el sistema oculomotor, con áreas prefrontales relacionadas con funciones cognitivas superiores como la planificación y la ejecución, y con el sistema límbico implicado en la memoria operativa y en la modulación del estado afectivo.
- Cada función cortical depende del procesamiento de la información por una red neuronal separada anatómicamente, que envuelve amplias áreas del neocórtex, córtex paralímbico y límbico.

- El procesamiento de la información en el córtex cerebral es jerárquico. La información sensorial alcanza las áreas sensoriales primarias donde se identifican estímulos específicos simples. En las áreas unimodales se representan combinaciones de características sensoriales que ya permiten reconocer el objeto completo. En las áreas heteromodales el objeto se coloca en contexto, se identifica y se nombra. Esta información es integrada en áreas heteromodales del córtex prefrontal y áreas paralímbicas, donde la información es integrada en las funciones ejecutivas, control del comportamiento, la memoria y la emoción, ligadas al objeto representado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conradi NG, Sourander P, Nilsson O, Svennerholm L, Erikson A. Neuropathology of the Norrbottnian type of Gaucher disease. Morphological and biochemical studies. *Acta Neuropathol* 1984;65(2):99-109.
2. Conradi NG, Kalimo H, Sourander P. Reactions of vessel walls and brain parenchyma to the accumulation of Gaucher cells in the Norrbottnian type (type III) of Gaucher disease. *Acta Neuropathol* 1988;75(4):385-90.
3. Conradi N, Kyllerman M, Månsson JE, Percy AK, Svennerholm L. Late-infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol* 1991;82(2):152-7.
4. Kaye EM, Ullman MD, Wilson ER, Barranger JA. Type 2 and type 3 Gaucher disease: a morphological and biochemical study. *Ann Neurol* 1986;20(2):223-30.
5. Wong K, Sidransky E, Verma A, et al. Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2004;82:192-207.
6. Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. Editores. *Mayo Clinic Medical Neurosciences Organized by Neurologic Systems and Levels*. 5ª ed. Rochester, Minnesota: Mayo Clinic Scientific Press; 2008.
7. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child Nerv Syst* 2002;18:386-404.
8. Ojeda JL, Icardo JM. Anatomía macroscópica del telencéfalo. Estructura general. Configuración externa de la corteza cerebral: surcos, lóbulos y circunvoluciones. En: Ojeda JL, Icardo JM, editores. *Neuroanatomía humana. Aspectos funcionales y clínicos*. Barcelona: Masson; 2004. p. 45-60.
9. Jankovic J, Shannon M. Trastornos del movimiento. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editores. *Neurología clínica*. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 2095-2138.
10. Leisman G, Melillo R, Carrick FR. *Clinical Motor and Cognitive Neurobehavioral Relationships in the Basal Ganglia*. INTECH 2012. DOI: 10.5772/55227.
11. Gorzelańczyk EJ. *Functional Anatomy, Physiology and Clinical Aspects of Basal Ganglia*. INTECH 2011. DOI: 10.5772/24847.
12. Villa Bonomo C, Kulisevsky Bojarsky J. Síndromes hipocinéticos. En: Pascual Gómez J, editor. *Tratado de Neurología*. Madrid: Luzan 5; 2012. p. 677-708.
13. Niuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. Telencéfalo: ganglios basales. En: Niuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. *El sistema nervioso central humano*. Madrid: Médica Panamericana; 2009. p. 427-90.

3 CAPÍTULO

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y SUS IMPLICACIONES EN LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Mario de la Mata Fernández, Gustavo Tiscornia y José A. Sánchez Alcázar

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad lisosomal causada por mutaciones en el gen *GBA1* que resultan en una enzima β -glucocerebrosidasa defectuosa o de insuficiente actividad. La pérdida de función de la enzima β -glucocerebrosidasa provoca la acumulación en los lisosomas de glucosilceramida y glucosilesfingosina que conduce a la acumulación anormal de proteínas y mitocondrias alteradas que pueden causar la degeneración y muerte celular en el sistema nervioso central.

1. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Las mitocondrias son orgánulos celulares que desempeñan funciones esenciales para la fisiología de la célula. Las funciones mitocondriales son cruciales para la producción energética y la supervivencia celular. La mitocondria es un orgánulo esencial para la producción de ATP en las células eucariotas mediante el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), a través de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). Las mitocondrias son también necesarias para la regulación de importantes procesos metabólicos celulares como la apoptosis, la homeostasis de calcio y la respuesta contra el estrés oxidativo causado principalmente por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales.

En la membrana interna mitocondrial se encuentran los complejos que forman la cadena de transporte de electrones (CTE) y la ATP sintasa. Los electrones generados por la oxidación de grasas, carbohidratos y proteínas son transferidos al oxígeno, a través de la reducción secuencial de los componentes de la CTE, formando moléculas de agua. Este proceso es acoplado al bombeo de protones a través de la membrana interna desde la matriz al espacio intermembrana, generando un gradiente electroquímico a través de la membrana interna que crea un potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). El $\Delta\Psi_m$ es de esta manera un indicador del estado funcional de las mitocondrias. La disfunción mitocondrial se caracteriza por una alteración de la CTE que altera el flujo normal de electrones y el bombeo de protones por el sistema OXPHOS, induciendo una disminución del $\Delta\Psi_m$, la reducción en la síntesis de ATP y un aumento del estrés oxidativo por el aumento en la producción de ROS en la mitocondria.

La existencia de alteraciones de la función mitocondrial se ha asociado actualmente con la enfermedad de Gaucher (1).

2. LA ENFERMEDAD DE GAUCHER Y LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad lisosomal más predominante. Está causada por mutaciones en el gen *GBA1* que resultan en una enzima β -glucocerebrosidasa (GCasa) defectuosa o de insuficiente actividad y, en ocasiones, en un déficit de su activador, la saposina C. La disminución de la actividad catalítica de la GCasa provoca la acumulación de glucosilceramida (GlcCer) y glucosilesfingosina (GlcSph) en los lisosomas, lo que genera un metabolismo anormal que afecta a su función y, secundariamente, a otros orgánulos como las mitocondrias. La deficiencia enzimática produce la acumulación de la GlcCer en los lisosomas del sistema monocito macrófago, provocando la acumulación de glucocerebrósidos en la médula ósea, bazo, hígado, pulmones y en las formas neurológicas en el cerebro, y causando daño celular y disfunción orgánica. La enfermedad de Gaucher se subdivide en tres tipos basados en la edad en que comienza a manifestarse la enfermedad y la afectación del sistema nervioso central (SNC). Los pacientes con la enfermedad de Gaucher más común sin manifestaciones del SNC son clasificados como de tipo 1; mientras que aquellos pacientes con manifestaciones neurológicas se clasifican en los tipos 2 y 3. Además, las mutaciones en el gen *GBA1* son un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy (2). Los defectos subyacentes comunes de estas enfermedades, como la alteración de la autofagia y la disfunción mitocondrial, sugieren una posible relación mecanicista con la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher.

En cuanto a los trastornos neurológicos en la enfermedad de Gaucher, las neuronas se caracterizan por una alta demanda energética. El hecho de que el metabolismo de

estas células se fundamente principalmente en la producción mitocondrial de ATP, y que no puedan depender totalmente de la glucólisis cuando la fosforilación oxidativa se deteriora, puede explicar parte del cuadro neurológico de los pacientes con la enfermedad de Gaucher asociado a la disfunción mitocondrial. Las neuronas son particularmente sensibles a la disfunción mitocondrial y se necesita una eliminación adecuada de las mitocondrias dañadas en las neuronas posmitóticas, porque la acumulación progresiva de las mitocondrias alteradas podría conducir a una eventual muerte celular.

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher no se explican únicamente por una deficiencia cuantitativa de la enzima GCasa, por lo que se requiere la interacción de otros mecanismos patológicos, como la disfunción mitocondrial, para que se produzca la afectación neurológica. Si bien el desencadenante primario de la fisiopatogenia de esta enfermedad es el depósito o material sin degradar en el lisosoma, los mecanismos en que esa acumulación genera las alteraciones celulares, tisulares y orgánicas, y en última instancia las manifestaciones clínicas, son un tema que requiere aún de investigación. La pérdida de función de la enzima GCasa en el SNC provoca la acumulación en los lisosomas del material no catabolizado, causando desequilibrio autofágico, acumulación de mitocondrias disfuncionales y neuroinflamación.

3. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y DEFICIENCIA DE GLUCOCEREBROSIDASA

Los estudios de la pérdida de actividad de la enzima GCasa en modelos celulares y animales han demostrado que la deficiencia enzimática afecta a la función mitocondrial. La inhibición de la actividad enzimática de la enzima GCasa con el compuesto conduritól beta epóxido (CBE) o el silenciamiento del gen *GBA1* en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y causaron una disfunción mitocondrial en estos modelos celulares, mostrando una reducción de la actividad de la CTE y del $\Delta\Psi_m$ asociado a un incremento de los niveles de ROS y a un aumento de la fragmentación mitocondrial (3). El análisis de las células individuales como astrocitos y neuronas derivadas de un modelo de ratón Gaucher de tipo 2 presentó una reducción del $\Delta\Psi_m$ y de la actividad de los complejos I, II y III de la CTE y una mayor fragmentación mitocondrial (4). En los cortes histológicos del cerebro de estos modelos se observó una desorganización de las crestas mitocondriales y la presencia de mitocondrias fragmentadas con morfología redondeada. Asimismo, estos modelos animales presentaron un menor consumo de oxígeno y niveles de ATP (5). La inhibición de la GCasa en cultivos de neuronas tratadas con CBE también provocaron una disminución en el consumo de oxígeno y menor síntesis de ATP (5). En los cerebros de estos modelos de ratones con variantes neuronales de la enfermedad de Gaucher, además de la acumulación del material no degradado (GlcCer y GlcSph), se observó

la agregación de proteínas, como la α -sinucleína (α -Syn), de proteínas ubiquitinadas y la proteína precursora de beta amiloide. En estos modelos animales se observó además la colocalización de estos agregados de proteínas con las mitocondrias, lo que nos sugiere que pueden afectar directamente a la función mitocondrial. Por tanto, la función defectuosa de la GCasa y la acumulación de GlcCer, GlcSph y agregados proteicos se prevé que sean factores de riesgo para provocar una disfunción mitocondrial. Además, la persistencia de la acumulación de GlcCer en las neuronas y una continua activación glial provoca una inflamación crónica, que puede contribuir a la muerte celular neuronal (5,6). Otros modelos animales de la enfermedad de Gaucher, como el pez medaka (*Oryzias latipes*) con el gen *GBA* noqueado, presentaron colocalización de las mitocondrias con el marcador autofágico LC3, sugiriendo la degradación de las mitocondrias en los autofagosomas (7). En el modelo de pez cebra (*Danio rerio*) con el gen *GBA* noqueado presentó una disfunción mitocondrial y una reducción del flujo autofágico, un deterioro de la actividad de los complejos III y IV de la CTE y una menor expresión proteica de los complejos I (subunidad NDUFA9) y IV (Cox4i1) (8). Los ensayos con cultivos de neuronas iPSC Gaucher de tipo 2 también demostraron una disfunción mitocondrial, una reducción del flujo autofágico y una acumulación de autofagosomas (9).

En el estudio de la función mitocondrial en cultivos de fibroblastos derivados de pacientes con la enfermedad de Gaucher con afectación neurológica portadores de la mutación *L444P/L444P*, observamos una reducción en la actividad de la CRM de los complejos I, II, III y II + III asociada con una deficiencia secundaria en los niveles de CoQ. Como consecuencia de estas anomalías se confirmó que el $\Delta\Psi_m$ estaba disminuido en los fibroblastos Gaucher con una proporción elevada de mitocondrias despolarizadas aisladas de la red mitocondrial tubular. Los niveles de producción de energía en forma de ATP también estaban reducidos por efecto de la reducción del $\Delta\Psi_m$. Ambas alteraciones, tanto el bajo $\Delta\Psi_m$ como la perturbación de la bioenergética celular, pueden contribuir a agravar la disfunción lisosomal en esta enfermedad. Además de la deficiencia secundaria de CoQ y de la reducción del $\Delta\Psi_m$, encontramos una asociación de la disfunción mitocondrial con un aumento significativo en la producción de las ROS y de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), así como un aumento en las proteínas implicadas en la autofagia en los fibroblastos derivados de pacientes con la enfermedad de Gaucher (10). Realizamos un análisis mediante microscopia de fluorescencia con la sonda Mitotracker Red CMXRos, un colorante selectivo de mitocondrias funcionalmente activas, que es captado dependiendo del $\Delta\Psi_m$. Las imágenes mostraron una red mitocondrial con mitocondrias tubulares con alto potencial mitocondrial en los fibroblastos control y una gran cantidad de mitocondrias pequeñas y redondas con bajo $\Delta\Psi_m$ en los fibroblastos Gaucher (Fig. 1a). En una ampliación de las imágenes de fluorescencia, la flecha roja señala mitocondrias tubulares con alto $\Delta\Psi_m$, mientras que la flecha amarilla indica las poblaciones de mitocondrias pequeñas, redondas y despolarizadas (Fig. 1b).

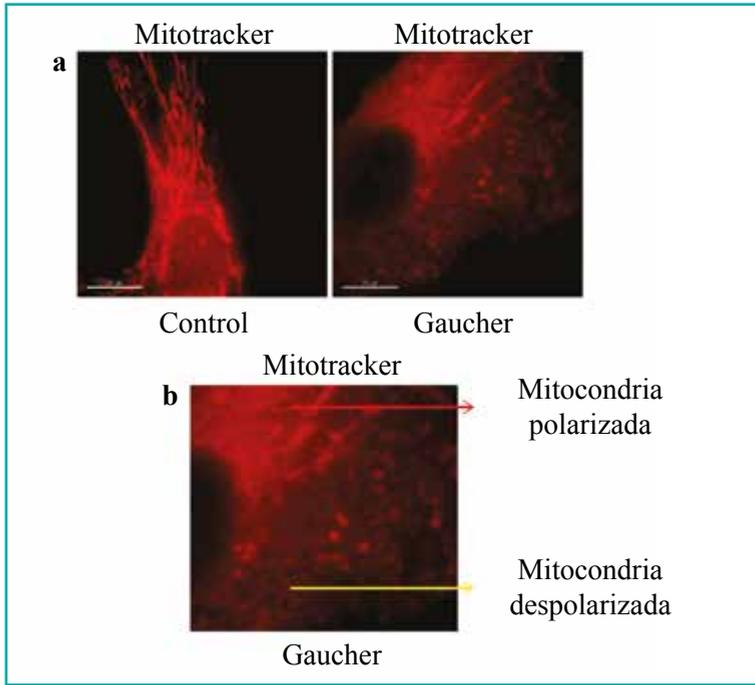


Figura 1. Disfunción mitocondrial en fibroblastos derivados de pacientes con la enfermedad de Gaucher. A. Potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$), se evaluó mediante la utilización de la sonda MitoTracker RedCMXRos. Imágenes representativas mediante tinción con MitoTracker Red CMXRos de fibroblasto control y fibroblastos Gaucher. Barra de la escala = 15 micras. B. Ampliación de un área de un fibroblasto Gaucher con MitoTracker RedCMXRos. la imagen muestra una red mitocondrial con mitocondrias tubulares (flecha roja) con alto potencial mitocondrial y una red mitocondrial fragmentada con mitocondrias individuales de forma redondeada y despolarizadas indicado por una flecha amarilla.

4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Los lisosomas son orgánulos celulares que normalmente participan en procesos de degradación de proteínas y otros orgánulos dañados. La disfunción de los lisosomas puede conducir a la acumulación anormal de proteínas y mitocondrias alteradas que pueden causar la degeneración y muerte celular en el SNC. La función lisosomal

es esencial para el mecanismo de la regulación del control de calidad mitocondrial y mantener así una correcta función de las mitocondrias. La reducción del flujo autofágico (el proceso dinámico de la síntesis de los autofagosomas, fusión con los lisosomas y la degradación), asociada a una disfunción lisosomal, puede afectar al reciclaje normal de las mitocondrias envejecidas o dañadas. Ello provocaría la acumulación de mitocondrias disfuncionales que aumentarían el estrés oxidativo y agravaría el daño celular.

La acumulación de GlcCer en los lisosomas de los pacientes con la enfermedad de Gaucher y la disfunción lisosomal asociada ha motivado que gran parte de la investigación en los últimos años se haya centrado en la vía autofágica lisosomal (1). Este proceso autofágico se activa en las células principalmente en ausencia de nutrientes, ya que el consiguiente catabolismo celular genera aminoácidos y otros productos metabólicos intermediarios para mantener la producción de ATP. El proceso autofágico constituye una vía de adaptación a situaciones de estrés que generalmente promueve la supervivencia celular, por lo que desempeña un papel protector sobre la célula previniendo la muerte por apoptosis. La autofagia se ha dividido en tres tipos diferentes según el mecanismo por el que el lisosoma degrada el material intracelular, en los que se incluyen la macroautofagia, la microautofagia y la autofagia mediada por chaperonas.

La macroautofagia consiste en el secuestro de regiones citoplasmáticas incluyendo orgánulos mediante una vesícula membranosa (fagóforo o preautofagosoma). Tras ello se constituye un compartimento de doble membrana –el autofagosoma–, que posteriormente se fusiona con el lisosoma para formar el autofagolisosoma, donde el material secuestrado es degradado mediante digestión hidrolítica.

En la microautofagia también se lleva a cabo la degradación de proteínas y orgánulos, pero, a diferencia de la “macroautofagia”, es el lisosoma quien capta directamente los diferentes componentes citosólicos para degradar mediante una invaginación de la membrana lisosomal.

En la autofagia mediada por chaperonas, las proteínas para degradar son incorporadas directamente a los lisosomas de manera específica mediante un complejo de translocación. Existen variadas proteínas con motivos KFERQ, secuencias peptídicas (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln), que marcan proteínas citosólicas para la proteólisis lisosomal. La exposición de esta secuencia facilita la formación de un complejo con la proteína chaperona Hsc70 que es dirigido al lisosoma, donde la proteína de la membrana lisosomal Lamp2A sirve como un adaptador y permite su ingreso en el interior del lisosoma (11).

En concreto, la mitofagia permite la regulación del número de mitocondrias funcionales en la célula tanto para satisfacer la demanda metabólica como para llevar a

cabo un control de calidad que permita eliminar las mitocondrias disfuncionales que puedan provocar daño en la célula. Durante el proceso mitofágico son degradadas selectivamente las mitocondrias dañadas con bajo $\Delta\Psi_m$ y altos niveles de ROS, que potencialmente podrían activar las caspasas e iniciar la apoptosis. Las mitocondrias, durante el proceso de respiración en la CTE, producen ROS como el anión superóxido mitocondrial (O_2^-) o H_2O_2 . Estos radicales se producen en más cantidad si las mitocondrias se encuentran alteradas. Por esta razón, las mitocondrias están altamente expuestas al estrés oxidativo que puede activar la apertura de los poros de la transición de permeabilidad mitocondrial en la membrana interna de la mitocondria e inducir la transición de permeabilidad mitocondrial (TPM).

La TMP, por su parte, incrementa la permeabilidad de la membrana interna mitocondrial a iones y metabolitos y ocasiona el colapso del potencial mitocondrial asociado a un aumento de los ROS. A su vez, la pérdida del $\Delta\Psi_m$ o la perturbación de la integridad mitocondrial asociada a un aumento de los ROS y del daño oxidativo puede activar la mitofagia. El daño provocado en las membranas celulares inducido por las ROS ocasiona la degradación oxidativa de los lípidos de membrana o peroxidación lipídica, alteraciones que se han relacionado con la activación mitofágica (12).

El mecanismo mitofágico más importante presente en las células de mamíferos parece estar inducido por la despolarización mitocondrial debida a la acumulación de los daños provocados por agentes nocivos como los ROS. Este proceso es dependiente de la interacción entre la cinasa PINK1 y la ubiquitina ligasa parkina.

La parkina se transloca a las mitocondrias despolarizadas para promover su degradación mediante mitofagia. La parkina es una E3 ubiquitina ligasa citosólica, con un dominio *ubiquitin-like* en su extremo N-terminal, que le permite mediar la transferencia de ubiquitinas a residuos de lisina tanto a ella misma como a otras proteínas. La acción de la parkina abarca desde monoubiquitinación de proteínas, que puede ejercer varias funciones celulares, hasta la poliubiquitinación de proteínas que da lugar a una señalización para su degradación por el proteosoma. PINK1 es una serina-treonina cinasa cuya localización celular aún no está clara, ya que se encuentra tanto en el citosol como en algunos compartimentos mitocondriales. En condiciones normales, tanto PINK1 como la parkina actúan regulando la morfología mitocondrial, interactuando con la maquinaria de fusión/fisión mitocondrial. En situaciones fisiológicas, PINK1 sufre un procesamiento proteolítico y es degradada en las mitocondrias sanas por proteasas como PARL en la membrana interna mitocondrial. Sin embargo, en condiciones de disipación del $\Delta\Psi_m$, debido a daños mitocondriales (por ROS), pérdida de respiración mitocondrial, mutaciones en el ADN mitocondrial, uso de desacoplantes, etc., PINK1 es acumulada en la membrana mitocondrial externa. La estabilización de PINK1 en la membrana externa induce, mediante una fosforilación directa, la traslocación de parkina a la mitocondria y el aumento de su actividad

ubiquitinligasa. Tras su activación, la parkina ubiquitina a diferentes proteínas como VDAC1, mitofusinas (Mfn) 1 y 2 (proteínas implicadas en la fusión mitocondrial), entre otras. A continuación, la ubiquitinación de proteínas mitocondriales promueve el reclutamiento de proteínas adaptadoras, como p62/SQSTM1 y NBR1. Estas proteínas son capaces de unirse a las proteínas ubiquitinadas de la membrana externa de la mitocondria y también a proteínas autofágicas como LC3, por lo que pone en contacto la mitocondria despolarizada con el fagóforo.

Además de la ubiquitinación de Mfn 1 y de Mfn2, aumenta la fisión y la fragmentación mitocondrial. Así, la fragmentación y la fisión mitocondrial son necesarias para el comienzo de la mitofagia. A su vez, la despolarización mitocondrial impide la fusión mitocondrial y aumentaría el número de mitocondrias aisladas y promovería la mitofagia.

La activación de la mitofagia en las células con alteraciones mitocondriales puede funcionar como un mecanismo de protección mediante el que se eliminan las mitocondrias disfuncionales (con altos niveles de ROS, bajo potencial de membrana y disrupción de la CTE mitocondrial a un ritmo superior que en las células sanas). A su vez, la mitofagia debe estar acompañada de un mecanismo compensatorio que aumente la biogénesis mitocondrial para evitar la pérdida excesiva de mitocondrias. Cuando las mitocondrias se vuelven disfuncionales, la red mitocondrial se fragmenta y las mitocondrias aisladas aparecen redondeadas, pequeñas y despolarizadas. Por lo tanto, la fisión mitocondrial desempeña un importante papel en la eliminación de las mitocondrias dañadas por mitofagia. Sin embargo, la mitofagia masiva de las mitocondrias disfuncionales podría provocar una pérdida de masa mitocondrial y la disrupción energética de la célula, lo que contribuiría a aumentar el daño mitocondrial y finalmente activaría el proceso de apoptosis. Por ello, el proceso mitofágico debe acompañarse de un aumento de la biogénesis mitocondrial que compense la pérdida de mitocondrias, evite el colapso energético y preserve la función mitocondrial y la homeostasis celular.

La producción de ROS por las mitocondrias puede conducir al aumento de daño oxidativo, la peroxidación de las membranas mitocondriales y la oxidación de las proteínas de la CTE. El daño oxidativo mitocondrial también puede aumentar la tendencia de las mitocondrias para liberar proteínas proapoptóticas al citosol, como el citocromo c, y de ese modo activar la maquinaria apoptótica de la célula.

Una de las hipótesis propuestas que contribuirían a una disfunción mitocondrial en la enfermedad de Gaucher es la alteración de la vía autofágica provocada por la disfunción lisosomal y la acumulación de mitocondrias disfuncionales que no son degradadas por mitofagia. La disfunción mitocondrial y el incremento del estrés oxidativo tras la inhibición de la GCasa por CBE observada en células SHSY5Y (3,13) y en los cultivos de células cerebrales de ratones y fibroblastos Gaucher coincidían con la presencia de un

reducido flujo autofágico (4,10). Mientras que el deterioro de la mitofagia puede ser una explicación atractiva para comprender la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Gaucher, tal vez no refleja todos los mecanismos involucrados.

Recientemente se ha comprobado que el tratamiento con coenzima Q₁₀ (CoQ) en fibroblastos Gaucher revierte parcialmente los niveles de ATP y el $\Delta\Psi_m$ reducido que se observa en estas células (10). El CoQ se ha empleado extensamente para el tratamiento de la disfunción mitocondrial presente en numerosas patologías. El CoQ tiene dos funciones básicas: actúa como aceptor móvil de electrones, desde los complejos I y II hacia el complejo III de la CRM, y es un potente antioxidante en su forma reducida (ubiquinol) que previene el daño oxidativo. El tratamiento con CoQ o análogos como el MitoQ puede revertir parcialmente la disfunción mitocondrial y el elevado estrés oxidativo en los modelos celulares de la enfermedad de Gaucher y otras enfermedades lisosomales (4,10,14).

Nuestros resultados demostraron que la deficiencia de la actividad enzimática de la GCasa provocó tanto una inducción de la mitofagia como un deterioro del flujo autofágico, lo que conlleva a la acumulación de autofagosomas y de sustratos no degradados, que pueden contribuir en varios aspectos en la neuropatología de la enfermedad de Gaucher, incluyendo la acumulación de proteínas ubiquitinadas y un aumento en la producción de ROS.

El estrés oxidativo es otro factor relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Gaucher y puede desempeñar un papel destacado en la inducción de la disfunción mitocondrial y la activación de la autofagia observada en los fibroblastos derivados de los pacientes.

Para verificar la degradación selectiva de mitocondrias (mitofagia) en los cultivos celulares de fibroblastos derivados de pacientes con la enfermedad de Gaucher, se realizaron ensayos de inmunofluorescencia contra el citocromo C, una proteína localizada en el espacio intermembrana mitocondrial, y con la proteína LC3 como marcador de los autofagosomas. La señal de LC3 era apenas detectable en los fibroblastos control, mientras que en los cultivos de fibroblastos Gaucher aparecían, junto a las mitocondrias tubulares que eran negativas para LC3, una gran cantidad de mitocondrias pequeñas y redondas que eran positivas para LC3 (Fig. 2). Nuestros resultados sugieren que la autofagia en los fibroblastos derivados de pacientes con la enfermedad de Gaucher se caracteriza por una degradación selectiva y específica de estas mitocondrias disfuncionales por mitofagia. Además de la activación de la mitofagia, los fibroblastos derivados de pacientes con la enfermedad de Gaucher presentaron una reducción del flujo autofágico que también puede tener un impacto importante en la función mitocondrial y la proteostasis celular, ya que la autofagia mantiene la calidad mitocondrial, degradando selectivamente las mitocondrias disfuncionales por mitofagia.

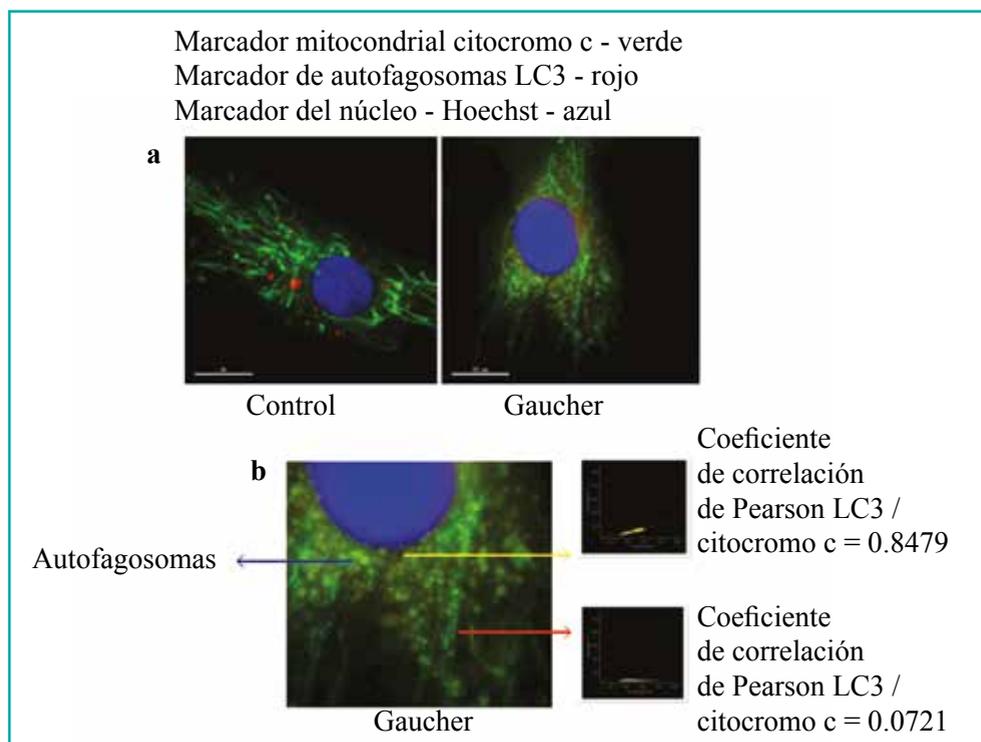


Figura 2. Colocación de autofagosomas y marcadores mitocondriales en fibroblastos de pacientes con la enfermedad de Gaucher. A. Imágenes de fluorescencia mediante el uso de LC3 como marcador de autofagosomas y citocromo c como marcador mitocondrial de los fibroblastos control y de los fibroblastos Gaucher. B. Ampliación de un área de la imagen de un fibroblasto Gaucher, las flechas indican los puntos de colocación entre ambos marcadores (LC3/citocromo c). En una mayor ampliación de una imagen de un fibroblasto Gaucher, la doble inmunotinción con los marcadores mostró colocación entre el marcador mitocondrial citocromo c y el marcador autofágico específico, la proteína LC3. La imagen muestra una red de mitocondrias tubulares, que eran negativas para LC3 (colocación $r = 0,0721$). La flecha roja indica las mitocondrias tubulares donde no existe colocación de marcadores mitocondriales y del autofagosoma (flecha azul). La imagen del fibroblasto Gaucher nos muestra que junto a las mitocondrias tubulares aparecen gran cantidad de mitocondrias pequeñas y fragmentadas, que eran positivas para LC3 (colocación, $r = 0,8479$), lo que indica la presencia de mitofagia.

Este funcionamiento aberrante de las mitocondrias puede ser responsable de la apoptosis e inflamación en el SNC en la enfermedad de Gaucher. Así, la disminución de la actividad catalítica de la GCasa provoca la acumulación intracelular de

glucosil-esfingolípidos, GlcCer y psicossina, y recientemente se ha demostrado en un modelo de ratón de la enfermedad de Gaucher con afectación neurológica que la acumulación de psicossina en el cerebro precede a los procesos inflamatorios y existe una relación directa de la acumulación de la GlcCer y la inflamación (6).

Algunos autores han planteado que las alteraciones del metabolismo de los glucoesfingolípidos, que incluyen tanto la GlcCer como la ceramida, pueden desempeñar un papel importante en la disfunción mitocondrial asociada a la enfermedad de Gaucher. Por otro lado, ensayos realizados mediante la adición exógena de ceramidas en cultivos celulares mostraron un aumento en la disfunción mitocondrial, caracterizado por la inhibición de la CRM, la reducción del $\Delta\Psi_m$, la generación de ROS, con el consiguiente aumento del estrés oxidativo, y la activación de la mitofagia. Además, las ceramidas pueden provocar la apertura del poro de TMP, produciendo apoptosis. Este posible efecto deletéreo de los glucoesfingolípidos en la membrana mitocondrial y la bioenergética celular puede participar en la disfunción mitocondrial en la enfermedad de Gaucher (15).

Todos estos datos apoyan la idea de que existe una relación al menos indirecta entre la acumulación de esfingolípidos, la alteración de la autofagia y la disfunción mitocondrial. Asimismo, se ha comprobado que las ceramidas alteran a las mitocondrias elevando el estrés oxidativo e induciendo una mitofagia letal (16). También se ha sugerido que la acumulación de GlcCer y GlcSph causan la pérdida de células neuronales en los tipos con afectación neurológica 2/3 de la enfermedad de Gaucher (6). Para comprobar si la acumulación de GlcCer, que es típica de la enfermedad de Gaucher, era la responsable de la afectación mitocondrial, realizamos un ensayo por microscopia de fluorescencia con la sonda MitoTracker Red CMXRos y marcando la GlcCer con un anticuerpo unido a un fluoróforo que emite en verde. Para aumentar la acumulación de GlcCer en las células, estas fueron tratadas con CBE para inhibir la actividad enzimática de la GCasa y la adición exógena de GlcCer. Los resultados demostraron que la acumulación de GlcCer en las mitocondrias estaba asociada con una reducción de forma significativa del $\Delta\Psi_m$ y a un aumento de la fragmentación mitocondrial, tanto en los fibroblastos controles como Gaucher (Fig. 3). Estos resultados sugieren que el efecto de la acumulación de GlcCer se extiende más allá del compartimento lisosomal y puede afectar a otros orgánulos como las mitocondrias.

En nuestra hipótesis proponemos que tanto la acumulación de la GlcCer como el deterioro del flujo autofágico provocan una disfunción mitocondrial en los modelos celulares de la enfermedad de Gaucher (Fig. 4).

Alternativamente, se ha propuesto que la disfunción mitocondrial y la afectación neurológica en la enfermedad de Gaucher estaría producida por la alteración de las vías de autofágicas y la acumulación de α -Syn, que puede ejercer un efecto directo sobre la CTE alterando la función mitocondrial e incrementado su fragmentación y la activación de la mitofagia. Los ensayos en células neuronales de modelos de ratón

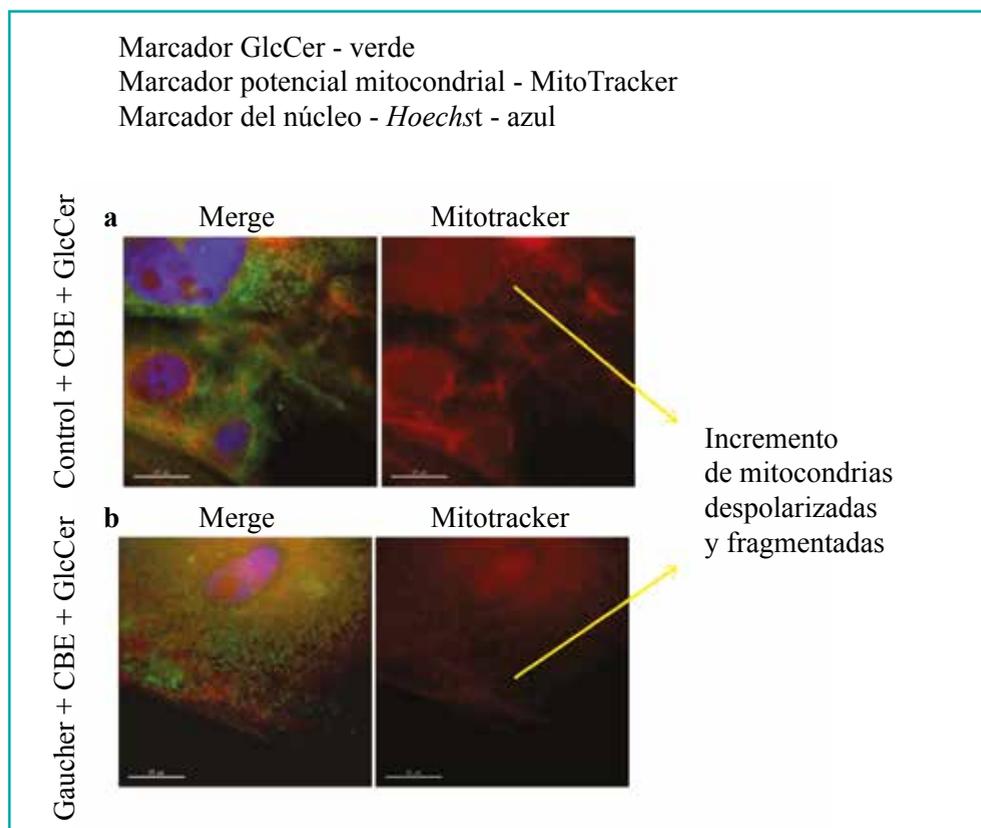


Figura 3. Efecto de la acumulación de GlcCer sobre la función mitocondrial en fibroblastos Gaucher. A. Imágenes representativas mediante el uso de MitoTracker Red CMXros en rojo y anti-GlcCer en verde fibroblastos control y (B) fibroblastos Gaucher. Escala de la barra = 15 micras. Los fibroblastos control y los fibroblastos Goucher tratados con el inhibidor de CBE a una concentración de 2,5 μM y la adición exógena de GlcCer a una concentración de 200 μM durante 24 horas mostraron una reducción del $\Delta\Psi\text{m}$ y un incremento en la fragmentación mitocondrial. Las flechas amarillas indican las mitocondrias despolarizadas y fragmentadas.

de la enfermedad de Gaucher demostraron la acumulación de α -Syn en las mitocondrias (5). La acumulación de α -Syn se ha comprobado que inhibe el complejo I de la CTE, reduce el $\Delta\Psi\text{m}$ y altera la homeostasis del calcio (17). Similares resultados se han obtenido en cultivos de neuronas tratadas con α -Syn sintética con un aumento del estrés oxidativo mitocondrial (18). La desregulación de calcio también puede tener un efecto en la función mitocondrial, ya sea por provocar directamente una depolarización mitocondrial o por el daño oxidativo provocado por la generación de

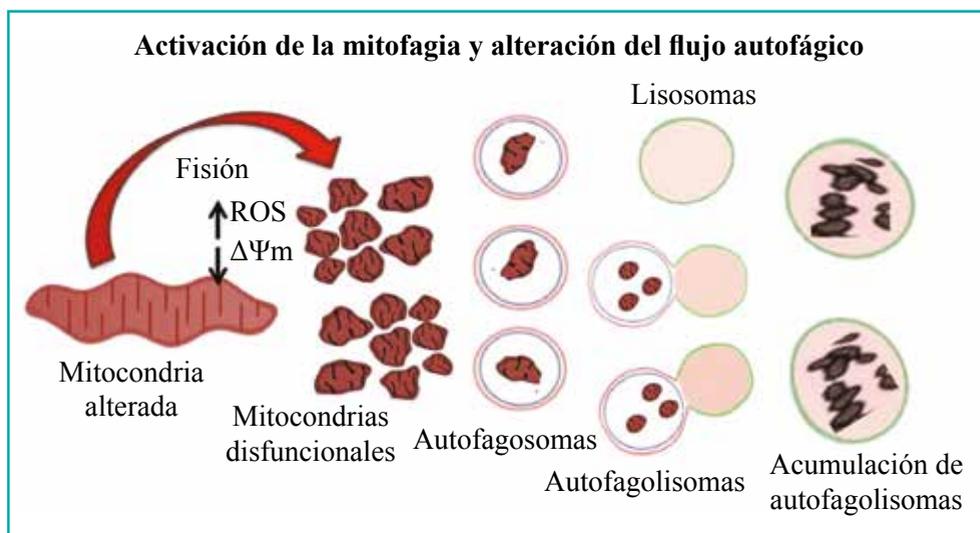


Figura 4. Esquema de la alteración mitocondrial y activación de la mitofagia en la enfermedad de Gaucher. La acumulación de la GlcCer y el destino del flujo autofágico provocan una disfunción mitocondrial en los modelos celulares de la enfermedad de Gaucher. La diferencia de la actividad enzimática de la GCasa provoca tanto una inducción de la mitofagia como un deterioro del flujo autofágico, lo que conlleva a la acumulación de autofagosomas / autofagolisomas y de sustratos no degradados, que pueden contribuir en varios aspectos en la neuropatología de la enfermedad de Gaucher, incluyendo la acumulación de agregados proteicos y un aumento en la producción de ROS.

ROS mitocondriales. Los niveles de calcio se encontraron alterados en neuronas iPSC Gaucher asociados a un reducido flujo autofágico (9).

La neuroinflamación también puede tener un impacto en las alteraciones mitocondriales observadas en los modelos de Gaucher. En modelos de ratón Gaucher tratados con CBE se ha demostrado la presencia de neuroinflamación, acumulación de α -Syn y una disfunción sináptica que precedía a la neurodegeneración (19). En otros estudios en neuronas iPSC derivadas de fibroblastos Gaucher de tipo 2 e iPSC tratadas con CBE se observó un incremento de los niveles de GlcCer y GlcSph. Estos modelos celulares presentaron igualmente alteraciones electrofisiológicas. En las neuronas del SNC, alrededor del 40 % de la energía es consumida por las bombas de Na^+/K^+ y la energía la suministra principalmente la mitocondria (20). La producción excesiva de radicales libres como el óxido nítrico por los astrocitos y la microglía activada también pueden dañar la CTE mitocondrial (1). Las tinciones histopatológicas realizadas en muestras de cerebros de pacientes con la enfermedad de Gaucher con afectación

neurológica y en modelos de ratones comparten características comunes como la acumulación de GlcCer e inflamación asociada a astrogliosis, microgliosis y degeneración neuronal (6).

PUNTOS CLAVE

- La disfunción mitocondrial observada en numerosos modelos tanto celulares como animales de la enfermedad de Gaucher sugiere que las alteraciones mitocondriales pueden estar implicadas en la fisiopatología de este trastorno lisosomal y agravar los síntomas neurológicos presentes en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gegg ME, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction associated with glucocerebrosidase deficiency. *Neurobiol Dis.* 2015. Epub 2015/09/22.
2. Cullen V, Sardi SP, Ng J, Xu YH, Sun Y, Tomlinson JJ, et al. Acid beta-glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter alpha-synuclein processing. *Ann Neurol.* 2011;69(6):940-53.
3. Cleeter MW, Chau KY, Gluck C, Mehta A, Hughes DA, Duchen M, et al. Glucocerebrosidase inhibition causes mitochondrial dysfunction and free radical damage. *Neurochem Int.* 2013;62(1):1-7.
4. Osellame LD, Rahim AA, Hargreaves IP, Gegg ME, Richard-Londt A, Brandner S, et al. Mitochondria and quality control defects in a mouse model of Gaucher disease--links to Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2013;17(6):941-53.
5. Xu YH, Xu K, Sun Y, Liou B, Quinn B, Li RH, et al. Multiple pathogenic proteins implicated in neuronopathic Gaucher disease mice. *Hum Mol Genet.* 2014;23(15):3943-57.
6. Farfel-Becker T, Vitner EB, Kelly SL, Bame JR, Duan J, Shinder V, et al. Neuronal accumulation of glucosylceramide in a mouse model of neuronopathic Gaucher disease leads to neurodegeneration. *Hum Mol Genet.* 2014;23(4):843-54.
7. Uemura N, Koike M, Ansai S, Kinoshita M, Ishikawa-Fujiwara T, Matsui H, et al. Viable neuronopathic Gaucher disease model in Medaka (*Oryzias latipes*) displays axonal accumulation of alpha-synuclein. *PLoS Genet.* 2015;11(4):e1005065.
8. Keatinge M, Bui H, Menke A, Chen YC, Sokol AM, Bai Q, et al. Glucocerebrosidase 1 deficient Danio rerio mirror key pathological aspects of human Gaucher disease and provide evidence of early microglial activation preceding alpha-synuclein-independent neuronal cell death. *Hum Mol Genet.* 2015;24(23):6640-52.
9. Schondorf DC, Aureli M, McAllister FE, Hindley CJ, Mayer F, Schmid B, et al. iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. *Nat Commun.* 2014;5:4028.
10. De la Mata M, Cotan D, Oropesa-Avila M, Garrido-Maraver J, Cordero MD, Villanueva Paz M, et al. Pharmacological Chaperones and Coenzyme Q10 Treatment Improves Mutant beta-Glucocerebrosidase Activity and Mitochondrial Function in Neuronopathic Forms of Gaucher Disease. *Sci Rep.* 2015;5:10903.

11. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(3):460-73.
12. Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death Differ*. 2013;20(1):31-42.
13. Noelker C, Lu L, Hollerhage M, Vulinovic F, Sturm A, Roscher R, et al. Glucocerebrosidase deficiency and mitochondrial impairment in experimental Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):129-36.
14. Matalonga L, Arias A, Coll MJ, Garcia-Villoria J, Gort L, Ribes A. Treatment effect of coenzyme Q(10) and an antioxidant cocktail in fibroblasts of patients with Sanfilippo disease. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):439-46.
15. Kogot-Levin A, Saada A. Ceramide and the mitochondrial respiratory chain. *Biochimie*. 2014;100:88-94.
16. Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, Ponnusamy S, Gencer S, Selvam SP, et al. Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Nat Chem Biol*. 2012;8(10):831-8.
17. Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, Kristal BS, Selkoe DJ. Soluble, prefibrillar alpha-synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca²⁺-induced mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem*. 2014;289(31):21490-507.
18. Dryanovski DI, Guzman JN, Xie Z, Galteri DJ, Volpicelli-Daley LA, Lee VM, et al. Calcium entry and alpha-synuclein inclusions elevate dendritic mitochondrial oxidant stress in dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2013;33(24):10154-64.
19. Ginns EI, Mak SK, Ko N, Karlgren J, Akbarian S, Chou VP, et al. Neuroinflammation and alpha-synuclein accumulation in response to glucocerebrosidase deficiency are accompanied by synaptic dysfunction. *Mol Genet Metab*. 2014;111(2):152-62.
20. Sun Y, Florer J, Mayhew CN, Jia Z, Zhao Z, Xu K, et al. Properties of neurons derived from induced pluripotent stem cells of Gaucher disease type 2 patient fibroblasts: potential role in neuropathology. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118771.

CAPÍTULO

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Pilar Giraldo Castellano y Marcio Andrade Campos

La enfermedad de Gaucher (EG) (OMIM # 606463) es un error congénito del metabolismo de los glucoesfingolípidos. Está considerada como enfermedad rara entre la población general, aunque es la más común dentro de este grupo de entidades, con una frecuencia estimada de 1:40.000 a 60.000 nacidos vivos en la población general; la prevalencia es superior en población judía ashkenazí y no se puede considerar como rara en esta población (1:850 individuos) (1).

El defecto consiste en la disfunción de una enzima lisosomal (glucocerebrosidasa (GluCer) (CE 3.2.1.45) provocado por mutaciones en el gen que la codifica (*GBA1*). Se han descrito más de 300 mutaciones y polimorfismos en este gen, aunque la correlación entre el fenotipo clínico y el genotipo molecular es limitada (2-4). Hay numerosas observaciones que han demostrado que pacientes con genotipos idénticos pueden tener diferentes manifestaciones y gravedad clínica, incluso entre hermanos gemelos (5-7), mientras que los pacientes con diferentes genotipos moleculares pueden compartir fenotipos clínicos similares (3).

La enfermedad de Gaucher es un ejemplo de enfermedad monogénica; sin embargo, deben existir otros factores, tales como epigenéticos u otros modificadores genéticos, que contribuyen a intensificar los síntomas y la velocidad en la evolución de la enfermedad en algunos pacientes (2,6,8).

El lisosoma, es el orgánulo intracelular donde tiene lugar el metabolismo de los glucolípidos, la enzima lisosomal GluCer, rompe el sustrato (glucocerebrósido), en glucosa y ceramida (9). El gen *GBA1* se codifica en el cromosoma 1q21 y abarca el 7,6 kb que incluye 11 exones. Tiene un pseudogen con elevada homología que se encuentra a 16 kb y produce dificultades en el análisis molecular de *GBA1* por interferencias (10,11). Las mutaciones en *GBA1* causan déficit funcional de GluCer y posterior acumulación del sustrato no degradado dentro de los lisosomas de las células, especialmente del sistema mononuclear-macrofágico. El acúmulo del sustrato en diferentes órganos tiene como consecuencia el desarrollo de los síntomas de la enfermedad (9).

El acúmulo fundamental se produce en los macrófagos, ya que su principal función biológica, la degradación de los restos fagocitados de los elementos sanguíneos senescentes, está comprometida. Los eritrocitos tienen en su membrana gran contenido en glucocerebrósido y se destruyen a una velocidad media de 180×10^6 hematíes/minuto. Los macrófagos, al no poder degradar el complejo a la misma velocidad, acumulan el glucocerebrósido en grandes vacuolas citoplasmáticas de origen lisosomal. En estudios de microscopía óptica aparecen congestionados con el citoplasma repleto de sustrato azurofilico; estas células se denominan “células de Gaucher” (Fig. 1). Las células de Gaucher se encuentran principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea, su acúmulo produce aumento del volumen visceral, desplazamiento de las células hematopoyéticas y, por tanto, anemia y/o trombocitopenia, complicaciones óseas y un estado de inflamación subyacente (4,5). Otros tejidos en los que se pueden acumular son el sistema nervioso o los pulmones. No hay correlación entre la cantidad de sustrato acumulado en las células y la actividad residual de la enzima GluCer, ni con las manifestaciones clínicas de los pacientes o la preferencia en el acúmulo por uno u otro órgano (5).

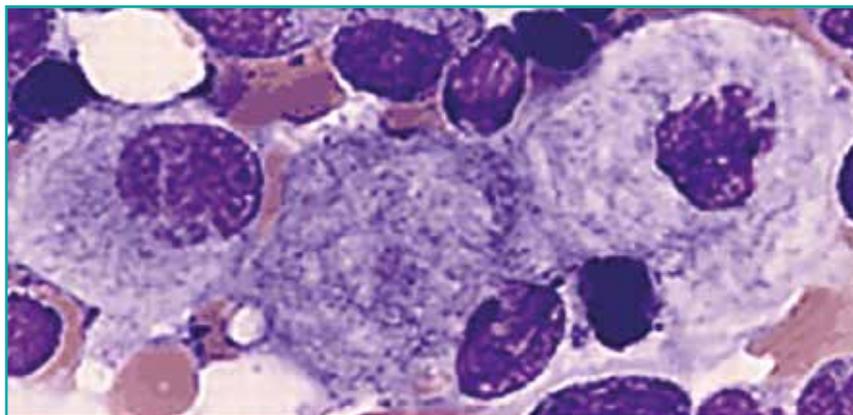


Figura 1. Células de Gaucher.

I. ENZIMA DISFUNCIONAL

Las proteínas producidas como consecuencia de mutaciones en el gen que las codifica tienen una estructura defectuosa, lo que se traduce en un mal plegamiento tridimensional de la molécula. Este mecanismo está implicado en la mayoría de las enfermedades que no están causadas por agentes infecciosos.

El proceso del plegamiento es complejo y depende de las propiedades biofísicas de la proteína; se modifica por la temperatura y las condiciones del microambiente (12) (Fig. 2). Los pliegues de la molécula pueden configurarse de múltiples formas. Muchas de las proteínas mal plegadas son producto de una o más mutaciones en el gen. El plegamiento defectuoso también está provocado por el acúmulo intracelular de proteína, lo que dificulta la conformación correcta por colisiones de alta energía con las otras proteínas; este proceso produce ganancia de energía y dificulta el tráfico intracelular (13,14).

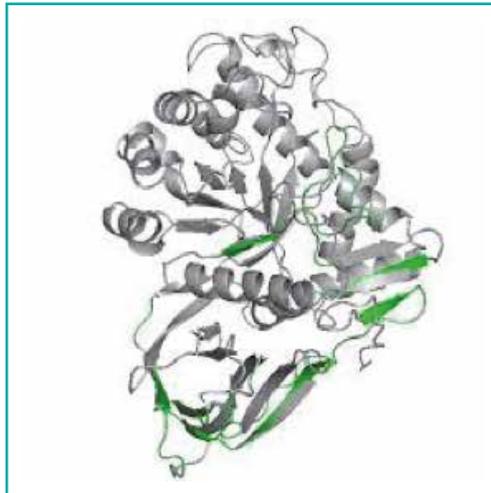


Figura 2. Estructura tridimensional de la glucocerebrosidasa.

Algunas proteínas pueden formar fibras amiloides estables o agregados amorfos que pueden acumularse y perturbar los procesos celulares.

En las células eucariotas el plegamiento de proteínas ocurre en compartimentos distintos. Además de en las mitocondrias y peroxisomas, se encuentran en los compartimentos del retículo endoplasmático (ER), en la zona próxima a la membrana, así como en el citosol y en el núcleo. Las características químicas del microambiente en cada uno de estos compartimentos son muy diferentes.

Las células tienen varios procedimientos para corregir las agresiones. En primer lugar expresan chaperonas constitutivas en respuesta al acúmulo de proteínas mal plegadas. En el compartimiento nuclear esta respuesta se conoce como la respuesta a la proteína mal plegada (UPR). En el citoplasma se conoce como la respuesta de choque térmico (HSR). Inicialmente la respuesta se produce bruscamente cuando hay estrés celular, y de forma lenta y constante como respuesta a pequeñas perturbaciones en la homeostasis de proteínas intracelulares, desempeñando un papel vital para facilitar a las proteínas la recuperación de su correcta conformación (15). Las proteínas mal plegadas, que no son recuperables, se eliminan mediante los sistemas de protección celular como son el proteosoma, la autofagia y la degradación asociada al retículo endoplásmico (ERAD) (16,17). La disfunción de cualquiera de estas vías puede conducir a una enfermedad por mal funcionamiento de la proteína correspondiente.

La primera enfermedad hereditaria en la que se identificó un mecanismo molecular secundario al mal plegamiento de una proteína fue la anemia de células falciformes. En esta entidad, una mutación puntual, en la que se produce el cambio de un ácido glutámico por una valina, en la cadena β -globulina de la hemoglobina (18), induce en los individuos homocigotos para la mutación una modificación en la conformación de la proteína, dejando al descubierto la terminal hidrófoba que daña específicamente los lechos capilares de los tejidos mal oxigenados (19). Este, al igual que la mayoría de las enfermedades lisosomales, es otro ejemplo de enfermedad monogénica en la que una mutación conduce directamente a una enfermedad.

Igualmente, resultado del defecto enzimático, la degradación, ya sea tanto de organelas citoplasmáticas como de moléculas, conlleva a la acumulación de sustrato a nivel lisosomal y deficiencia en el sistema de reciclaje de diferentes moléculas e incremento del estrés oxidativo que podría acarrear una muerte celular prematura o disfunción neuronal (20).

2. PROCESO DE DEGRADACIÓN

Los sistemas de degradación celular, como ERAD o la autofagia, son esenciales para evitar el acúmulo intracelular de proteínas mal plegadas no funcionantes, pero, aunque son proteínas mutantes, aún conservan alguna funcionalidad. Si se produce la total degradación, esto puede contribuir a incrementar la gravedad de la enfermedad.

En la EG causada por una amplia variedad de mutaciones en *GBA*, los defectos genéticos producen una proteína defectuosa que provoca la acumulación intracelular de su sustrato, particularmente en las células del sistema mononuclear macrofágico. La amplia variabilidad de los síntomas no parece estar relacionada con la intensidad

en la degradación de β -glucosidasa en el RE (21). Dependiendo del procesamiento, una fracción de la proteína puede ser procesada correctamente en el RE, llegar al lisosoma y tener alguna funcionalidad. Se especula que la administración de pequeñas moléculas, chaperonas, ayudaría al plegamiento correcto de la β -glucosidasa (22) y beneficiaría a los pacientes con EG. De hecho, algunos fármacos han demostrado eficacia en células de pacientes con enfermedad de Gaucher (22,23), incluidos los fármacos que activan la UPR y las drogas identificadas como “chaperonas farmacológicas”, que imitan la actividad por unión directa a la proteína. Estas chaperonas funcionan mediante la unión a la enzima y estabilizan el plegamiento, lo que le permite a la enzima alcanzar el lisosoma. En el lisosoma, la chaperona farmacológica es desplazada por la glucosilceramida, sustrato fisiológico de la enzima, que pasa a su estado activo.

3. LOCALIZACIÓN INADECUADA

Además de que las mutaciones desestabilizan el correcto plegado de las proteínas, también pueden influir en su localización intracelular, y producir toxicidad y mal funcionamiento al acumularse en una ubicación inapropiada. Las formas mutantes de la proteína no completan el plegamiento normal y se quedan en el RE sin llegar al lisosoma.

Los sistemas que intervienen en el plegamiento de la proteína son los mismos tanto en situación normal como patológica; al corregirlo con chaperonas específicas de la proteína, es posible que la combinación de chaperonas y enzima sustitutiva incremente la eficacia de esta en los errores congénitos del metabolismo.

4. RELACIÓN ENTRE MUTACIONES EN *GBA1* Y ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

Tradicionalmente, la enfermedad de Gaucher se ha clasificado en tres tipos diferentes, teniendo en cuenta la ausencia (tipo 1) o la presencia y gravedad de las manifestaciones neurológicas (tipos 2 y 3). El tipo 1 de la EG (OMIM # 230800) representa más del 90 % de los casos en EE. UU. y en Europa (1,24). Sus principales manifestaciones clínicas son el aumento del volumen del hígado y del bazo; además, la infiltración de la médula ósea puede producir anemia y trombocitopenia (1,25). La intensidad de los síntomas es muy variable y en algunos casos son tan leves que no requieran atención médica y pasan desapercibidos a lo largo de la vida. La mutación más frecuente en *GBA1* es la *N370S*, que se asocia exclusivamente con el tipo 1 de la enfermedad, en su mayoría en heterocigosidad con otras mutaciones. El seguimiento a largo plazo evidencia que la EG de tipo 1 se asocia a mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple, el linfoma no Hodgkin y tumores sólidos como el carcinoma hepatocelular, el melanoma maligno y el cáncer de páncreas (26-30). La implicación del sistema inmune en la fisiopatología de la EG, induce una estimulación

constante del sistema, con gran componente inflamatorio, y se propone como factor desencadenante de la mayor incidencia de estas complicaciones.

El tipo 2 o neuropático agudo (OMIM # 230900) es la forma más rara y más grave de la EG (1); desde el nacimiento hay un evidente deterioro neurológico que es progresivo y conduce a la muerte en los primeros años de la vida (1,6).

El tipo 3 tiene un inicio de los síntomas neurológicos más tardío y una progresión más lenta y menos agresiva; es la forma neuropática crónica de EG (OMIM # 2301000) (1,4). Las manifestaciones clínicas en este tipo son diversas e incluyen epilepsia mioclónica, ataxia, retraso en el desarrollo, deterioro intelectual y problemas de aprendizaje; además de la afectación esquelética y visceral, se describen tres subtipos con características diferenciadas (4,6,31). El primer síntoma detectable en la mayoría los pacientes con EG de tipo 3 es la alteración en los movimientos sacádicos oculares horizontales, con enlentecimiento específico del oculomotor. A menudo es difícil de clasificar a los pacientes en un tipo específico de la enfermedad, debido a la amplia gama de manifestaciones (6). Por este motivo se ha propuesto definir el perfil de la EG como un continuo (4,6).

La asociación de la EG de tipo 1 con las sinucleinopatías, especialmente la enfermedad de Parkinson y la demencia de cuerpos de Lewy (4,32), cuestiona la ausencia de afectación neurológica en el tipo 1 de la enfermedad. La asociación entre mutaciones en *GBA1* y enfermedad de Parkinson se estableció por primera vez al observar en estudios clínicos longitudinales que algunos pacientes con EG desarrollaban enfermedad de Parkinson (33,34). También, se detectaron un mayor número de pacientes con la enfermedad de Parkinson entre los familiares en primer grado de pacientes con EG. Asimismo, los estudios de cohortes de pacientes con enfermedad de Parkinson y entidades asociadas a cuerpos de Lewy encontraron mayor frecuencia de mutaciones en *GBA1* en comparación con los grupos control (2,35-37). En 2009 se demostró una fuerte asociación entre mutaciones en *GBA1* y enfermedad de Parkinson en un estudio internacional realizado en 16 centros en el que se analizaron más de 5.000 muestras de ADN de pacientes con enfermedad de Parkinson, con una *odds ratio* (OR) de 5,43 (38). En estudios de asociación genómica se han identificado en múltiples cohortes en todo el mundo, polimorfismos específicos de un solo nucleótido en *GBA1* en pacientes con enfermedad de Parkinson (39-54).

También, esta asociación se ha ampliado a la demencia de cuerpos de Lewy, en la que se han identificado mutaciones en *GBA1* (3,5-23 %) en sujetos de cohortes independientes (56,56) con OR entre 6,48-8,28.

Las principales características patológicas de la enfermedad de Parkinson y la demencia de cuerpos de Lewy son la presencia de oligómeros insolubles y fibrilares con inclusiones de α -sinucleína conocidos como cuerpos de Lewy y neuritas Lewy

en las neuronas de la sustancia negra, corteza cerebral y del hipocampo, así como la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en el encéfalo medio (57). Los agregados de α -sinucleína parecen correlacionarse con la aparición y progresión de la neurodegeneración y su papel directo en la manifestación de la enfermedad se asocia con la enfermedad de Parkinson familiar y con mutaciones en el gen de la α -sinucleína (57,58). El monómero de α -sinucleína es una pequeña proteína de 14 kDa que se sobreexpresa en el cerebro, donde puede participar en la regulación del agrupamiento de vesículas sinápticas y en la liberación de los neurotransmisores a través de la interacción con los lípidos y los miembros de la proteína del complejo receptor soluble (59,60). Los monómeros, fibrillas y agregados de α -sinucleína pueden transmitirse por exocitosis entre las células, proceso facilitado por los exosomas, pequeñas vesículas de 50-100 nm que se liberan en el medio extracelular (61-63). La neuropatología de la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy con mutaciones en *GBA1* no son diferentes a las de otras sinucleinopatías sin mutaciones en *GBA1* (64,65). Los mecanismos moleculares exactos involucrados en la interacción entre glucocerebrosidasa y α -sinucleína siguen siendo incompletamente conocidos, pero los datos experimentales indican que existe una relación recíproca entre la actividad de ambas enzimas. Cuando se altera el equilibrio de la homeostasis de la α -sinucleína, posiblemente por deterioro en las vías esenciales de desplegamiento de la proteína, en la degradación asociada al retículo endoplasmático, la autofagia, el estrés celular o los factores ambientales. El aumento en los niveles de α -sinucleína inhibiría el traslado de la glucocerebrosidasa desde el retículo endoplasmático al lisosoma. A su vez, el déficit de glucocerebrosidasa lisosomal produce un aumento gradual del sustrato glucolipídico y posterior oligomerización y acumulación de α -sinucleína en los lisosomas. Los lisosomas se convierten en disfuncionales y la autofagia mediada por α -sinucleína se deteriora, lo que produce agregados en el citoplasma, que a su vez inhiben el tráfico desde el retículo endoplasmático al lisosoma. Este círculo de retroalimentación positiva del tráfico de la glucocerebrosidasa disfuncional, la función lisosomal deteriorada, y la acumulación de α -sinucleína progresiva induce a la neurodegeneración (66).

La mayoría de los sujetos diagnosticados de EG nunca desarrollarán enfermedad de Parkinson; las mutaciones en *GBA1* y la menor actividad de la enzima glucocerebrosidasa por sí sola no justifican la aparición de la enfermedad de Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy. Como estas enfermedades neurológicas son trastornos asociados con el envejecimiento, es probable que los procesos celulares implicados en el envejecimiento estén vinculados a la patogénesis de estas enfermedades. Se ha referido que el envejecimiento está asociado con la disminución funcional de la proteína α -sinucleína y la regulación de la homeostasis celular por vía de la autofagia lisosomal (67), estrés del retículo endoplasmático (68) y estrés mitocondrial (68,69). El equilibrio crítico entre proteostasis de la α -sinucleína y la función óptima del proteasoma y/o la alteración mediada por autofagia-lisosoma

puede aparecer comprometido durante el envejecimiento. La glucocerebrosidasa mutante o hipofuncional podría contribuir en este escenario a alterar aún más estas vías intracelulares.

Se han argumentado dos modelos, uno de aumento y otro de pérdida de función. El modelo de ganancia de función, implica que la enzima aberrante esté directamente relacionada con la agregación de α -sinucleína, a través de una interacción bioquímica con la α -sinucleína o con interferencia de las vías de homeostasis de α -sinucleína como respuesta a la proteína mal plegada y la autofagia. Se ha demostrado que la sobreexpresión transitoria de diferentes *GBA1* mutantes en las células PC12 MES23.5 y la expresión de tipo salvaje de α -sinucleína promueven la acumulación de α -sinucleína en dependencia del tiempo y dosis y es independiente del estado de actividad de la enzima glucocerebrosidasa (70). En el modelo de pérdida de función, la acumulación progresiva de glucocerebrósido en los lisosomas puede promover directamente la agregación de α -sinucleína o tener un efecto indirecto debido a la alteración en el pH lisosomal y/o disminución de la función de los lisosomas y las vías de degradación mediada por autofagia (71). En el contexto de estos dos modelos, la mutación *E326K* merece mención especial, ya que ha sido durante mucho tiempo objeto de controversia. En estudios independientes se ha establecido que *E326K* se asocia con la enfermedad de Parkinson (39,72,73), pero esta mutación se cree que no es determinante de EG (74,75), solo tiene efecto significativo sobre la actividad enzimática cuando se encuentra en combinación con otras mutaciones en *GBA1* (72,75-77). Esto sugiere que en el caso de la mutación *E326K*, la reducción de la actividad glucocerebrosidasa podría no ser el factor principal que contribuye al desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

PUNTOS CLAVE

- La disfunción de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa está provocada por mutaciones en el gen que la codifica (*GBA1*).
- Hay correlación parcial entre la gravedad de las mutaciones en el gen *GBA1* y la presencia de afectación neurológica.
- La mayoría de los sujetos diagnosticados de enfermedad de Gaucher nunca desarrollarán enfermedad de Parkinson.
- Las mutaciones en *GBA1* y la menor actividad de la enzima glucocerebrosidasa por sí sola no justifican la aparición de la enfermedad de Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy.

RECOMENDACIONES

- La búsqueda de chaperonas que estabilizan el plegamiento de la enzima pretende recuperar la funcionalidad de la proteína, para intentar ayudar a proteger del daño del sistema nervioso.
- La búsqueda de mutaciones en el gen de la *GBA1* en los pacientes con enfermedad de Parkinson puede ayudar a comprender mejor la fisiopatología que relaciona a ambas entidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beutler E. Gaucher disease as a paradigm of current issues regarding single gene mutations of humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:5384-90.
2. Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, Kishnani PS, Stubblefield BK, Schiffmann R, et al. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet*. 2005;42(6):e37.
3. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008;29:567-83.
4. Sidransky E. Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder. *Discov Med*. 2012;14:273-81.
5. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM*. 2004; 97:199-204.
6. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab*. 2004;83: 6-15.
7. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Langeveld M, Mannens MM, Bour LJ, et al. A monozygotic twin pair with highly discordant Gaucher phenotypes. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;4:39-41.
8. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 2000;66:1777-86.
9. Qi X, Grabowski GA. Molecular and cell biology of acid beta-glucosidase and prosaposin. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;66:203-39.
10. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989;4:87-96.
11. Winfield SL, Tayebi N, Martin BM, Ginns EI, Sidransky E. Identification of three additional genes contiguous to the glucocerebrosidase locus on chromosome 1q21: implications for Gaucher disease. *Genome Res*. 1997;7:1020-6.
12. Dill KA, MacCallum JL. The protein-folding problem, 50 years on. *Science*. 2012;338:1042-6.
13. Ellis RJ, Minton AP. Protein aggregation in crowded environments. *Biol Chem*. 2006;387:485-97.
14. Lindquist SL, Kelly JW. Chemical and biological approaches for adapting proteostasis to ameliorate protein misfolding and aggregation diseases: progress and prognosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):a004507.
15. Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 2011;475:324-32.

16. Nedelsky NB, Todd PK, Taylor JP. Autophagy and the ubiquitin-proteasome system: collaborators in neuroprotection. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782: 691-9.
17. Varshavsky A. Three decades of studies to understand the functions of the ubiquitin family. *Methods Mol Biol*. 2012; 832:1-11.
18. Ingram VM. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature*. 1957;180: 326-8.
19. Gibson JS, Ellory JC. Membrane transport in sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28:303-14.
20. Moors T, Paciotti S, Chiasserini D, Calabresi P, Parnetti L, Beccari T, van de Berg WD. Lysosomal Dysfunction and α -Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease: Diagnostic Links. *Mov Disord*. 2016 Feb 29. doi: 10.1002/mds.26562.
21. Ron I, Horowitz M. ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 2005;14:2387-98.
22. Sawkar AR, D'Haese W, Kelly JW. Therapeutic strategies to ameliorate lysosomal storage disorders--a focus on Gaucher disease. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:1179-92.
23. Sawkar AR, Adamski-Werner SL, Cheng WC, Wong CH, Beutler E, Zimmer KP, et al. Gaucher disease-associated glucocerebrosidases show mutation-dependent chemical chaperoning profiles. *Chem Biol*. 2005;12:1235-44.
24. Chérin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B, et al. The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inher Metab Dis*. 2010;33:331-8.
25. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2015 Feb 26]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269>.
26. Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, Abrahamov A, Elstein D. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;34:197-200.
27. De Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:53-8.
28. Ayto R, Hughes DA. Gaucher disease and myeloma. *Crit Rev Oncol*. 2013;18:247-68.
29. Mistry PK, Taddei T, vom Dahl S, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit Rev Oncol*. 2013;18:235-46.
30. Weinreb NJ, Lee RE. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher Disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Crit Rev Oncol*. 2013;18:177-95.
31. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:75-84.
32. Nalls MA, Saad M, Noyce AJ, Keller MF, Schrag A, Bestwick JP, et al. International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC); Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); North American Brain Expression Consortium (NABEC); United Kingdom Brain Expression Consortium (UKBEC). Genetic comorbidities in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2014;23:831-41.
33. Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewich D, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab*. 2001;73:313-21.

34. Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carrozzi M, Zorzon M, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology*. 2003;61:99-101.
35. Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, La Marca ME, Sidransky E. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab*. 2004;81:70-3.
36. Eblan MJ, Scholz S, Stubblefield B, Gutti U, Goker-Alpan O, Hruska KS, et al. Glucocerebrosidase mutations are not found in association with LRRK2 G2019S in subjects with parkinsonism. *Neurosci Lett*. 2006;404:163-5.
37. Ziegler SG, Eblan MJ, Gutti U, Hruska KS, Stubblefield BK, Goker-Alpan O, et al. Glucocerebrosidase mutations in Chinese subjects from Taiwan with sporadic Parkinson disease. *Mol Genet Metab*. 2007;91:195-200.
38. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1651-61.
39. Pankratz N, Beecham GW, DeStefano AL, Dawson TM, Doheny KF, Factor SA, et al. Meta-analysis of Parkinson's disease: identification of a novel locus, RIT2. *Ann Neurol*. 2012;71:370-84.
40. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41:1303-7.
41. Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41:1308-12.
42. Dos Santos AV, Pestana CP, Diniz KR, Campos M, Abdalla-Carvalho CB, de Rosso AL, et al. Mutational analysis of GIGYF2, ATP13A2 and GBA genes in Brazilian patients with early-onset Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2010;485:121-4.
43. Mao XY, Burgunder JM, Zhang ZJ, An XK, Zhang JH, Yang Y, et al. Association between GBA L444P mutation and sporadic Parkinson's disease from Mainland China. *Neurosci Lett*. 2010;469:256-9.
44. Huang CL, Wu-Chou YH, Lai SC, Chang HC, Yeh TH, Weng YH, et al. Contribution of glucocerebrosidase mutation in a large cohort of sporadic Parkinson's disease in Taiwan. *Eur J Neurol*. 2011;18:1227-32.
45. Lesage S, Condroyer C, Hecham N, Anheim M, Belarbi S, Lohman E, et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene confer a risk for Parkinson disease in North Africa. *Neurology*. 2011;76:301-3.
46. Moraitou M, Hadjigeorgiou G, Monopolis I, Dardiotis E, Bozi M, Vassilatis D, et al. β -Glucocerebrosidase gene mutations in two cohorts of Greek patients with sporadic Parkinson's disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104:149-52.
47. Noreau A, Rivière JB, Diab S, Dion PA, Panisset M, Soland V, et al. Glucocerebrosidase mutations in a French-Canadian Parkinson's disease cohort. *Can J Neurol Sci*. 2011;38:772-3.
48. Anheim M, Elbaz A, Lesage S, Durr A, Condroyer C, Viallet F, et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology*. 2012;78:417-20.
49. Choi JM, Kim WC, Lyoo CH, Kang SY, Lee PH, Baik JS, et al. Association of mutations in the glucocerebrosidase gene with Parkinson disease in a Korean population. *Neurosci Lett*. 2012;514:12-5.
50. Emelyanov A, Boukina T, Yakimovskii A, Usenko T, Drosdova A, Zakharchuk A, et al. Glucocerebrosidase gene mutations are associated with Parkinson's disease in Russia. *Mov Disord*. 2012;27:158-9.

51. Tsuang D, Leverenz JB, López OL, Hamilton RL, Bennett DA, Schneider JA, et al. GBA mutations increase risk for Lewy body disease with and without Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2012;79:1944-50.
52. Wang Y, Liu L, Xiong J, Zhang X, Chen Z, Yu L, et al. Glucocerebrosidase L444P mutation confers genetic risk for Parkinson's disease in central China. *Behav Brain Funct*. 2012;8:57.
53. Becker JG, Pastores GM, Di Rocco A, Ferraris M, Graber JJ, Sathe S. Parkinson's disease in patients and obligate carriers of Gaucher disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:129-31.
54. Kumar KR, Ramirez A, Göbel A, Kresojević N, Svetel M, Lohmann K, et al. Glucocerebrosidase mutations in a Serbian Parkinson's disease population. *Eur J Neurol*. 2013;20:402-5.
55. Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, Nguyen J, Hurtig HI, Lee VM, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology*. 2006;67:908-10.
56. Mata IF, Samii A, Schneer SH, Roberts JW, Griffith A, Leis BC, et al. Glucocerebrosidase gene mutations: a risk factor for Lewy body disorders. *Arch Neurol*. 2008;65:379-82.
57. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:407-15.
58. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114:2283-301.
59. Burré J, Vivona S, Diao J, Sharma M, Brunger AT, Südhof TC. Properties of native brain α -synuclein. *Nature*. 2013;498(7453):E4-6.
60. Diao J, Burré J, Vivona S, Cipriano DJ, Sharma M, Kyoung M et al. Native α -synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *Elife*. 2013;2:e00592.
61. Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C, Rockenstein E, Crews L et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:13010-5.
62. Álvarez-Erviti L, Seow Y, Schapira AH, Gardiner C, Sargent IL, Wood MJ, et al. Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission. *Neurobiol Dis*. 2011;42:360-7.
63. Russo I, Bubacco L, Greggio E. Exosomes-associated neurodegeneration and progression of Parkinson's disease. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1:217-25.
64. Neumann J, Bras J, Deas E, O'Sullivan SS, Parkkinen L, Lachmann RH, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132:1783-94.
65. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E. Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;120:641-9.
66. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011;146:37-52.
67. Cook C, Stetler C, Petrucelli L. Disruption of protein quality control in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a009423.
68. Lu M, Sun XL, Qiao C, Liu Y, Ding JH, Hu G. Uncoupling protein 2 deficiency aggravates astrocytic endoplasmic reticulum stress and nod-like receptor protein 3 inflammasome activation. *Neurobiol Aging*. 2014;35:421-30.
69. Venkataraman K, Khurana S, Tai TC. Oxidative stress in aging--matters of the heart and mind. *Int J Mol Sci*. 2013;14:17897-925.

70. Cullen V, Sardi SP, Ng J, Xu YH, Sun Y, Tomlinson JJ, et al. Acid β -glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter α -synuclein processing. *Ann Neurol*. 2011;69:940-53.
71. Westbroek W, Gustafson AM, Sidransky E. Exploring the link between glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Trends Mol Med*. 2011;17:485-93.
72. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Ron I, Kolodny EH. The enigma of the E326K mutation in acid β -glucocerebrosidase. *Mol Genet Metab*. 2011;104:35-8.
73. Duran R, Mencacci NE, Angeli AV, Shoai M, Deas E, Houlden H, et al. The glucocerebrosidase E326K variant predisposes to Parkinson's disease, but does not cause Gaucher's disease. *Mov Disord*. 2013;28:232-6.
74. Park SM, Jung HY, Kim HO, Rhim H, Paik SR, Chung KC, et al. Evidence that alpha-synuclein functions as a negative regulator of Ca(++)-dependent alpha-granule release from human platelets. *Blood*. 2002;100:2506-14.
75. Liou B, Grabowski GA. Is E326K glucocerebrosidase a polymorphic or pathological variant? *Mol Genet Metab*. 2012;105:528-9.
76. Montfort M, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Functional analysis of 13 GBA mutant alleles identified in Gaucher disease patients: Pathogenic changes and "modifier" polymorphisms. *Hum Mutat*. 2004;23:567-75.
77. Malini E, Grossi S, Deganuto M, Rosano C, Parini R, Dominisini S, et al. Functional analysis of 11 novel GBA alleles. *Eur J Hum Genet*. 2014;22:511-6.

5 CAPÍTULO

FUNDAMENTOS DE LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

José Luis Capablo Liesa, Leticia Munive Báez y José Ramón Ara Callizo

La enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad más frecuente de acúmulo de glucoesfingolípidos, con una prevalencia estimada de 1/200.000 en la población (1). La actividad defectuosa de la enzima lisosomal β -glucocerebrosidasa conduce a un acúmulo de glucosilceramida en macrófagos, con afectación primaria en el hígado, bazo, hueso, pulmones y sistema nervioso (2). Puede manifestarse a cualquier edad y en cualquier tipo de población, aunque la prevalencia es mucho mayor en la población judía ashkenazí y en núcleos endogámicos del norte de Suecia. La afectación neurológica se utiliza para clasificar los distintos tipos de la enfermedad, y con propósitos prácticos se ha distribuido en 3 fenotipos clínicos. El tipo 1 es el más frecuente; afecta aproximadamente al 90 % de los pacientes y presenta manifestaciones viscerales y de la médula ósea, sin que el sistema nervioso se vea afectado. El tipo 2 se considera una forma aguda de enfermedad con afectación grave del sistema nervioso y con presentación y fallecimiento antes de los 2 años de edad. El tipo 3 es más tardío, con síntomas neurológicos lentamente progresivos y supervivencia hasta la tercera década de la vida (3).

Sin embargo, la separación entre los tipos 1 y 3 puede resultar difícil (4,5,6). Ya en 2003, Goker-Alpan y cols. (7) describieron una serie de casos infantiles de EG neuronopática que desafiaban la clasificación en tipos 2 y 3, argumentando la existencia de un fenotipo continuo entre ambas entidades. La descripción de pacientes que muestran una evolución del tipo 1 al tipo 3 de forma tardía (8,9), la presencia de

neuropatía periférica (10) o la descripción de mutaciones de EG en la enfermedad de Parkinson (EP) (11) refuerzan la idea del fenotipo continuo. Por todo ello, y a pesar de que la clasificación actual es útil para el pronóstico y el tratamiento, en la actualidad se defiende la existencia de un continuo de fenotipos, más que una categorización separada de los clásicos tipos de la enfermedad. Desde este punto de vista, el término no neuronopático parece inapropiado en la descripción de la EG de tipo 1. En la tabla I se muestra una propuesta de clasificación que tiene en cuenta todas las variantes descritas.

– Tabla I –

Tipo de EG	Portador sano de mutación β -GBA	EG 1	EG 1 con comorbilidad	Formas atípicas de EG 1	Formas tardías de EG	EG de tipo 3	EG de tipo 2
Formas de afectación neurológica	Sinucleinopatías (EP, Parkinson plus, DCL)	No	Mielopatía, radiculopatía, neuropatía	Fallo inicio sacadas, sordera, neuropatía, EP, DCL	Parálisis supranuclear de la mirada, lesión del tronco cerebral, epilepsia mioclónica, ataxia, demencia, etc.		

DCL: demencia con cuerpos de Lewy; EG: enfermedad de Gaucher; EP: enfermedad de Parkinson. GBA: glucocerebrosidasa.

1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA

1.1. Enfermedad de Parkinson en portadores sanos de mutaciones en heterocigosis de glucocerebrosidasa

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta, que pertenece al grupo de las sinucleinopatías, junto a la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y la atrofia multisistémica. La EP se presenta en todas las poblaciones y etnias y tiene una prevalencia del 1 % en mayores de 65 años (12).

En la actualidad, las mutaciones de β -glucocerebrosidasa se comportan como uno más de los factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de la EP y el más importante de los de causa genética. Este tema se describe en otro capítulo de este libro.

1.2. Comorbilidad neurológica en la enfermedad de Gaucher de tipo I

En ocasiones, la enfermedad ósea o hematológica de la EG puede provocar fracturas o hematomas que desencadenan complicaciones neurológicas por compresión sobre la médula espinal o el sistema nervioso periférico. También pueden ser secundarias a mieloma múltiple u osteomielitis asociadas a la EG. Estas alteraciones se presentan con una frecuencia que oscila, según las series, entre el 7 y el 17 % de los casos (5,6).

1.3. Formas atípicas: ¿enfermedad de Gaucher de tipo I o enfermedad de Gaucher de tipo 3?

Existen varias publicaciones que han descrito a pacientes con EG de tipo 1 con alteraciones subclínicas de los movimientos oculares u otros síntomas neurológicos no descritos previamente en las formas neuronopáticas. Estas descripciones alteran la clasificación tradicional de la enfermedad, no se correlacionan con el mal pronóstico ligado a la enfermedad neurológica en la EG y, en ocasiones, su evolución se puede modificar con el tratamiento.

1.3.1. Fallo en el inicio de las sacadas

El defecto oculomotor más precoz afecta al sistema sacádico de la mirada horizontal y en la forma de apraxia oculomotora congénita. La anomalía incluye fallo para la iniciación de la sácada horizontal con sustitución del movimiento ocular por el cefálico o lentitud en las sacadas. Aunque esta alteración define la afectación neuronopática de la EG, en ocasiones se demuestra solo en la electronistagmografía o tras su identificación desaparece con el tratamiento de sustitución enzimática (TSE). En otras ocasiones, en los niños, se puede asociar a estrabismo de difícil catalogación que se comporta como un síntoma estable, sin predecir la progresión hacia otras formas de enfermedad neurológica (13,14,15).

1.3.2. Trastornos auditivos

Se ha descrito sordera hasta en el 2 % de los casos con EG de tipo 1 como casos aislados de afectación neuronopática o como asociación sindrómica (16). También se ha demostrado una serie de alteraciones que incluyen alteración de los reflejos acústicos y ausencia de onda III y V en los potenciales evocados del tronco cerebral (17,18). Estas anomalías podrían reflejar una degeneración subclínica de los núcleos del tronco cerebral.

1.3.3. Neuropatía periférica

Los pacientes con EG de tipo 1 suelen aquejar síntomas del sistema nervioso periférico con relativa frecuencia (5,19). Hasta el 73 % de los pacientes descritos por

Pastores y cols. (20) presentaba temblor, debilidad muscular, calambres o ciática y, especialmente, parestesias en las extremidades inferiores. El estudio clínico y electrofisiológico también demuestra la mayor incidencia de polineuropatía en este tipo de pacientes (4). La incidencia de polineuropatía en la población general se ha estimado entre 0,09 y 1,3 %. En el mayor estudio realizado en una cohorte de EG no sometida a tratamiento –o únicamente con tratamiento de sustitución enzimática–, la prevalencia fue del 10,7 % (10), observándose que el curso clínico de la EG era, en estos casos, más leve.

Existen ciertas comorbilidades que pueden predisponer a desarrollar la neuropatía, incluyendo gammapatía monoclonal, diabetes y déficit de vitamina B12 (20-23). Sin embargo, estas enfermedades no se presentan en la mayoría de las polineuropatías ligadas a la EG.

1.4. Enfermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy

La coexistencia de EG y EP en un mismo paciente es infrecuente (4,5,24-28). Bultron y cols. analizaron una cohorte de 444 pacientes de etnia ashkenazi afectados de EG y observaron un riesgo relativo de 21,4 para desarrollar una EP en los 12 años de seguimiento. En estos pacientes, la EG suele ser más grave que en los que no presentan EP (29). Las características de la EP son similares a las descritas para las formas heterocigotas, aunque la respuesta a L-dopa suele ser más inconsistente (30). Este tema se desarrolla en otro de los capítulos del libro.

La demencia de cuerpos de Lewy pertenece al grupo de sinucleinopatías y es la segunda causa de demencia degenerativa tras la demencia de tipo Alzheimer. Entre sus manifestaciones clínicas características se incluye el deterioro cognitivo con alteraciones de la memoria, la atención y las funciones ejecutivas y visuoespaciales. Presenta una evolución fluctuante, con alucinaciones visuales recurrentes y parkinsonismo (31). Para realizar el diagnóstico se requiere que el inicio de la demencia preceda o aparezca antes del año de inicio de la EP. Al igual que en la EP, las mutaciones de la β -glucocerebrosidasa se han identificado en pacientes con DCL aislados (30) o hasta en el 26 % de las series de casos (32,33). Asimismo, es común la aparición de una DCL en la evolución de la EP con mutaciones en la β -glucocerebrosidasa (24,34).

1.5. Enfermedad cerebrovascular

Las tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en pacientes con EG parecen exceder las tasas esperadas para la población general (35) y se presenta, además, en pacientes menores de 60 años, aunque el estudio muestra numerosos sesgos que pueden invalidar sus conclusiones (36).

Estos resultados podrían estar en el contexto de las alteraciones metabólicas que se presentan en la EG, incluyendo disminución de la concentración de lipoproteínas en el suero (37), metabolismo anormal de la glucosa (38), resistencia a la insulina (39) e incremento de las citocinas inflamatorias (40). A pesar de ello, no se ha demostrado que los bajos valores de colesterol, unido a lipoproteínas de alta densidad, provoquen una aterosclerosis precoz en estos pacientes (22).

1.6. Enfermedad de Gaucher de tipo 3: formas tardías

Se han descrito casos que inicialmente fueron clasificados como de tipo 1 (6,8) y que posteriormente han evolucionado (incluso en adultos) hacia formas neuronopáticas graves, incluyendo afectación progresiva del tronco encéfalo. La mayoría de ellos recibían TSE, hecho que no parece haber influido en la evolución tardía de la enfermedad (41,42). Una explicación a este hecho es que dichos pacientes podrían haber sido clasificados como de tipo 3 si inicialmente se hubiera realizado una adecuada exploración neurológica. En otros casos parece tratarse de la aparición tardía de una forma de tipo 3, por acúmulo de sustrato en el sistema nervioso central. Estos casos, aunque poco frecuentes, plantean la necesidad de un seguimiento clínico apropiado de la EG de tipo 1 que permita la valoración precoz de la clínica neurológica.

1.7. Enfermedad de Gaucher: formas clásicas

La incidencia de la EG de tipo 1 se estima entre 1:50.000 y 1:75.000 en población no judía europea (1, 43). El tipo 2 tiene una incidencia estimada de 1:150.000 y comprende el 1 % de los pacientes de EG (44). La incidencia estimada de EG de tipo 3 es de 1:200.000 y alcanza el 5 % de los pacientes con EG (45). Estas formas neuronopáticas clásicas son panetnicas, aunque existen agrupaciones bien estudiadas en el norte de Europa, Egipto y este de Asia (1,46).

Es posible que la verdadera prevalencia de estas formas esté infraestimada, puesto que se basa en datos de registros de libre inscripción en los que en muchas ocasiones la exploración neurológica no se realiza de forma óptima (46,47).

En la niñez la identificación del tipo 1 es difícil, ya que se basa en un diagnóstico operacional y puede representar una insuficiente evaluación de la enfermedad neurológica. Este alelo no se ha asociado con EG de inicio precoz. Las guías de diagnóstico clínico, incluyendo pruebas de imagen del sistema nervioso central, pueden desempeñar un papel menor, pero importante en esta clasificación (48). Para EG más allá de la infancia precoz, la catalogación como tipo 1 es más clara, ya que la gran mayoría de pacientes con tipo 3 mostrarán síntomas neurológicos al final de la primera década.

Existen también variantes clínicas específicas, con una buena correlación fenotipo-genotipo, como es el caso de los pacientes con hidrocefalo, opacidades lenticulares, calcificaciones de aorta ascendente y valvulas cardiacas, y menos visceromegalia en la población japonesa, árabe y caucásica (49). Esta variante es asociada exclusivamente con el genotipo *D409H/D409H* (50).

En las formas agudas o de tipo 2 (51,52) los pacientes suelen fallecer antes de los 2 años de edad. Existe una forma neonatal de evolución rápidamente progresiva que se presenta desde el nacimiento con ictiosis cutánea, *hidrops fetalis* e hipotonía axial severa, falleciendo en las primeras semanas de vida (53). Generalmente los pacientes presentan retraso del crecimiento, bajo peso para la edad, estrabismo, dificultad para deglutir, episodios de apnea y espasmos laríngeos por afección bulbar progresiva que genera desnutrición y caquexia. Se asocian parálisis supranuclear de la mirada horizontal y síndrome piramidal con opistótonos. Se han descrito casos de apraxia de la mirada sin progresión de la clínica neurológica (54).

En la población de EG de tipo 3, la descripción clínica procede del registro del grupo colaborativo internacional Gaucher sobre 131 pacientes (46,55). En esta población había un ligero predominio femenino (53 %) y la media y mediana de edad al diagnóstico fue $3,2 \pm 6,2$ años y 1 año, respectivamente. El genotipo *L444P/L444P* fue el más frecuente (70 %) con *L444P/D409H*, *D409H/D409H*, *L444P*/alelos raros representando el 6-8 % de los genotipos. La edad del primer hallazgo neurológico fue por debajo de los 2 años en el 47 % de los casos. La hepatomegalia fue constante en este grupo de pacientes, asociando de forma variable anemia, trombocitopenia, alteraciones esqueléticas o infiltrados pulmonares.

Hasta en el 60 % de los casos, los pacientes dirigían la mirada girando la cabeza, con mínimo seguimiento ocular y, frecuentemente, estrabismo convergente. La apraxia de la mirada no puede considerarse, por tanto, universal. Existían alteraciones en la manipulación y marcha de tipo espástico con amplia base de sustentación como signos de la afectación piramidal y cerebelosa. Signos de afectación del tronco cerebral, como estridor, dificultad para la deglución, masticación y disartria, eran frecuentes. Temblor de reposo y acción o signos extrapiramidales aparecían más tarde en el curso de la enfermedad. La epilepsia mioclónica se suele presentar sobre los 15 años, y, si se presenta de forma aislada, los pacientes tienen una supervivencia que alcanza la tercera década de la vida (56). Las alteraciones cognitivas pueden manifestarse como retraso mental de leve a severo y algunos pacientes desarrollan síndromes demenciales (57). Los signos neurológicos más comunes fueron la disfunción motora fina y las alteraciones del tronco cerebral. Junto a estas alteraciones neurológicas se han descrito alteraciones oculares como uveítis, lesiones del cuerpo vítreo, retinopatía y conjunctivitis (58).

Clásicamente, estos síndromes neurológicos de inicio tras la niñez se han agrupado en un primer grupo “3a” que se caracteriza por apraxia de la mirada y epilepsia

mioclónica asociadas a demencia, ataxia, signos extrapiramidales o espasticidad y que además asocian afectación leve o moderada generalizada. En estos grupos, las alteraciones óseas características son las deformidades del tórax y la cifoescoliosis, que podrían tener bases neurológicas. Sin embargo, las crisis óseas suelen estar ausentes (46).

Existen también formas clínicas “3b” en las que la afectación neuronopática se limita a la apraxia de la mirada, aunque se asocia a una enfermedad sistémica agresiva y grave (13), y otras formas menos frecuentes que se han dado en llamar “3c” y que, además del trastorno ocular, presentan calcificación de las válvulas cardíacas.

No existen marcadores biológicos de la afectación neuronopática en la EG, aunque se ha sugerido que la glicoproteína no metastásica B (GPNMB) puede ser usada como un marcador para cuantificar la alteración neurológica, y como un marcador de la eficacia del tratamiento (59).

2. NEUROLOGÍA

Todos los pacientes con EG, incluidos los del tipo 1, presentaban células de Gaucher perivasculares y gliosis no específica de la sustancia blanca. Sin embargo, en los pacientes que presentaban síntomas del sistema nervioso central, se observaba que las células de Gaucher infiltraban el parénquima cerebral, fundamentalmente el hipocampo y el *striatum*. También se podía observar gliosis inespecífica perivascular y de la sustancia gris en núcleos de ganglios basales, núcleo dentado del cerebelo e hipotálamo (60). El tronco cerebral estaba difusamente gliótico, de predominio en el núcleo rojo, núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial y la formación reticular pontina paramediana.

El córtex cerebral del lóbulo temporal, entorrinal, lóbulo parietal, giro cingulado, lóbulo parietal y occipital tenían lesiones histopatológicas en la capa cortical 5 y en menor grado en la capa 3. Sin embargo, la lesión cortical más característica fue la alteración selectiva de las neuronas piramidales de la región CA2, CA3 y CA4 del hipocampo, así como de la capa 4b del córtex calcarino. Estas lesiones estaban circunscritas a dichas áreas y no afectaban ni a la región CA1 del hipocampo ni a las capas 4a o 4c del córtex calcarino. En estas mismas regiones se ha identificado acúmulo de glucosilceramida (61) e inmunotinción para glucocerebrosidasa (62).

Las neuronas piramidales del área CA2-4 del hipocampo reciben, a diferencia de las áreas circundantes, proyecciones corticales excitatorias glutaminérgicas, lo que produce un estado hiperexcitable que predispone a esta región a descargas sincronas intensas. Este estado hiperexcitable está moderado por una fuerte inhibición gabaé-

gica. Cualquier sutil desequilibrio de este sistema puede alterar el control inhibitorio y facilitar la lesión tisular.

La tinción de glucocerebrosidasa en el área CA2-4 indica altos niveles de enzima en estas regiones. Estos altos niveles sirven para mantener bajos los niveles de glucocerebrósido citosólico en las neuronas piramidales de esta región, ya que el incremento de glucocerebrósido celular sensibiliza el receptor rianodina, quizás a través de un receptor redox, y potencia el flujo de calcio intracelular. Este hecho puede facilitar la citotoxicidad de las neuronas del área CA2-4 y no de las adyacentes que no cuentan con proyecciones gabaérgicas ni glucocerebrósido citosólico.

La misma especificidad lesional que lo referido en el hipocampo ocurre en la capa 4b del lóbulo occipital. Esta capa constituye la mayor vía excitatoria entre el área visual temporal media y el córtex visual. Al igual que el área CA2-4 el *feedback* excitatorio es glutaminérgico.

Todas las alteraciones histológicas descritas se presentaban en todos los enfermos de Gaucher. Sin embargo, había diferencias cualitativas y cuantitativas entre los distintos tipos de la enfermedad. Los pacientes con EG de tipo 2 y 3 tenían astrogliosis y pérdida neuronal con mayor y más frecuentes colecciones perivasculares de células de Gaucher, mientras que el tipo 1 presentaba astrogliosis sin pérdida neuronal significativa (63).

Los pacientes de EG con parkinsonismo y demencia pueden tener bien gliosis hipocampal CA2-4 con cuerpos de Lewy, bien gliosis, depleción neuronal y cuerpos de Lewy en la sustancia negra. La presencia de inclusiones de sinucleína similares a los cuerpos de Lewy en CA2-4, asociados a patrones de pérdida neuronal y gliosis en un territorio que presenta inmunotinción para la enzima glucocerebrosidasa, plantea la posibilidad de un mecanismo patofisiológico común (62,64).

3. GENÉTICA

Más de 300 mutaciones han sido identificadas como causa de la EG, y las mutaciones más frecuentemente identificadas son *L444P*, *84GG* e *IVS2*, que se encuentran en el 98 % de los casos. La mayoría de las mutaciones identificadas en pacientes con EG son *missense*. (65). Entre ellas, las mutaciones *N370S* y *L444P* tienen valor predictivo desde el punto de vista clínico (66). La presencia de un alelo *N370S* previene el desarrollo de manifestaciones neurológicas, mientras que el alelo *L444P* está asociado a afectación neurológica.

Los pacientes adultos que presentan un estado homocigoto para la mutación *L444P* tienen una enfermedad de tipo 3 neuronopática (67,68). Sin embargo, existe una heterogeneidad fenotípica muy significativa, ya que la gravedad de la enfermedad y el

fenotipo pueden variar entre pacientes que son portadores de la misma mutación (41) o entre hermanos (69).

De la misma forma, algunos individuos portadores de la mutación *N370S/N370S* en homocigosis pueden permanecer asintomáticos toda su vida o bien presentar síntomas intensos de la EG, y pacientes con el genotipo *N370S/L444P* pueden tener leves síntomas (46,70).

Después de la transcripción, la proteína glucocerebrosidasa sufre un plegamiento en el retículo endoplásmico. Cuando ese plegado se ha realizado correctamente, es transportada al aparato de Golgi, donde sigue modificándose, y finalmente es transportada al lisosoma para hidrolizar sus sustratos, glucocerebrósido y glucosilesfingosina. Esto implica que más allá de las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa, otros factores como modificadores genéticos o factores ambientales son importantes en la manifestación de la enfermedad. Estos modificadores pueden ser genes implicados en otros pasos de la cadena metabólica o modificaciones postranscripcionales que afectan al tráfico, transporte o degradación de la glucocerebrosidasa (71).

4. FISIOPATOLOGÍA

Está claramente asumido que la intensidad de la enfermedad depende de la actividad residual de la glucocerebrosidasa. No hay tampoco duda de que la acumulación del glucocerebrósido anormal en los lisosomas es uno de los principales factores patogénicos en la EG. Sin embargo, no está claro si la patología celular está relacionada con la disfunción del lisosoma o si el glucocerebrósido sale del lisosoma e interactúa directamente con otras organelas. La evidencia de la disfunción lisosomal se basa en los hallazgos de la alteración de otras enzimas lisosomales en paciente EG (72) y de la anormal formación de los autofagosomas (73). Sin embargo, la noción de la interacción directa con otras organelas no está totalmente excluida, ya que la glucosilesfingosina está elevada en el plasma y se acumula en varios órganos de los pacientes (61,74). Ya que la glucosilesfingosina es un compuesto altamente citotóxico, se considera la posibilidad de que sus efectos sobre la señalización celular puedan ser los responsables de la muerte neuronal (75). Se ha relacionado con un desequilibrio en la homeostasis del calcio provocada por acúmulo de los sustratos de la β -glucocerebrosidasa. Cuando aumentan en la neurona las concentraciones de glucosilceramida, uno de estos sustratos actúa sobre el canal rianodina induciendo un aumento de la liberación del calcio dentro de la célula e incrementando su sensibilidad al glutamato, lo que puede conducir a la muerte neuronal (76,77).

Por otra parte, algunas mutaciones resultan en un cambio conformacional que provoca alteraciones en el plegamiento de la proteína en el retículo endoplásmico (RE). Estas proteínas mal plegadas son retenidas en el RE o transportadas al citoplasma,

donde son ubiquitinadas y sometidas a degradación proteosomal. Las proteínas mal plegadas acumuladas dentro del RE activan una secuencia celular, conocida como respuesta de proteínas mal plegadas, que puede desencadenar vías inflamatorias o apoptóticas en la célula (78).

Asimismo, la EG se considera una enfermedad macrofágica. Dichos macrófagos son células metabólicamente activas y secretan citocinas inflamatorias (MCP1 y CXCL/IL-8) que provocan el reclutamiento de los monocitos sanguíneos en los órganos viscerales, donde maduran a macrófagos, que a su vez liberan IFN- γ e IL-4 que activan las respuestas mediadas por células Th-1 y Th-2, así como IL-6 que facilita el desarrollo de células foliculares. Tales mecanismos han sido propuestos en la patogénesis de la EG (79).

Por último, se ha implicado a la inflamación en la muerte neuronal de las formas neuronopáticas de EG. Este hecho se ha basado en los hallazgos que muestran activación microglial y astrocitosis en los territorios en los que se observa pérdida neuronal selectiva (80). En estos casos, tanto la neuroinflamación como la pérdida neuronal fueron detectadas antes del inicio de síntomas evidentes, lo que sugiere su implicación en la patogénesis precoz de la enfermedad.

5. TRATAMIENTO

La heterogeneidad clínica de la EG dificulta la evaluación de los efectos del tratamiento. Los subgrupos clínicos descritos tratan de identificar fenotipos homogéneos que faciliten el análisis de la respuesta terapéutica.

La terapia de reemplazamiento enzimático (ERT) puede mejorar las anomalías hematológicas y las visceromegalias de los pacientes con EG de tipo 2 y 3. Pero la enzima recombinante no atraviesa la barrera hematoencefálica, y no hay evidencia de que la ERT haya revertido, estabilizado o enlentecido la progresión de la afectación neurológica (81). En ocasiones se considera apropiado tratar con ERT a los pacientes con EG de tipo 2, hasta que es evidente que el niño no tiene un tipo 3; en ese momento se podría considerar retirar el tratamiento (51).

Se han investigado sin éxito métodos alternativos de liberación intraventricular de la enzima en el sistema nervioso central (82).

Las terapias de reducción de sustrato, como Miglustat, no han mostrado ser beneficiosas para las manifestaciones neurológicas en el tipo 3 de EG (83).

El trasplante de células madre hematopoyéticas se ha realizado en pacientes con EG de tipo 1 con corrección completa de la clínica hematológica (84,85). Sin embargo, este procedimiento no previene el desarrollo de daño neurológico (86).

Se están ensayando en animales nuevos inhibidores de la glucosilceramida sintetasa (87) y podrían ser beneficiosos para la EG neuronopática si se administran presintómicamente, antes de que ocurra la acumulación de sustrato en el cerebro, quizás a través de programas de *screening* en el recién nacido (88).

La restauración de la actividad de la enzima mutada por pequeñas moléculas (chaperonas) que pueden atravesar la barrera hematoencefálica es un nuevo enfoque para el tratamiento de enfermedades lisosomales (89,90,91).

6. CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético es un importante aspecto del cuidado de estos pacientes y familias. Los sentimientos de culpa o remordimiento de los padres pueden complicar el proceso de toma de decisiones. Las familias necesitan ser educadas con respecto a los riesgos y alternativas para la planificación familiar, incluyendo diagnóstico prenatal, diagnóstico preimplantacional, donación de óvulos o esperma, así como la adopción.

7. CONCLUSIONES

El espectro clínico de la EG se ha ampliado en cuanto a la afectación neurológica. Por un lado, diversas enfermedades neurológicas surgen relacionadas con la mutación de la EG, donde estas se comportan como un verdadero factor de riesgo. Por otro, los límites entre la forma clásica de EG de tipo 1 y las formas 2 y 3 quedan difuminados por la aparición de síntomas neurológicos que conforman el concepto de continuo clínico entre dichas formas.

La correlación fenotipo-genotipo, con algunas salvedades sindrómicas ya comentadas, no permite prever la evolución de los pacientes. Sin embargo, la mutación *N370S* debería seguir considerándose como protectora y la *L444P* como facilitadora de la afectación neurológica.

Por todo ello, la afectación neurológica no siempre lleva emparejado un pronóstico infausto y, a la inversa, es posible la evolución tardía de las formas sin afectación neurológica a formas graves neuronopáticas.

Debido a las implicaciones de la afectación neurológica en esta enfermedad y a las incertidumbres referidas, se recomienda un seguimiento neurológico de los pacientes con EG.

La investigación de pequeñas moléculas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y restaurar la actividad enzimática abre una posibilidad terapéutica previamente inexistente para las formas de afectación del sistema nervioso central.

PUNTOS CLAVE

- La clasificación neuronopático/no neuronopático es útil para valorar el pronóstico y el tratamiento, aunque en la actualidad se defiende la existencia de un continuo de fenotipos.
- En las formas agudas o de tipo 2 los pacientes debutan antes del primer año y suelen fallecer antes de los 2 años de edad.
- Las formas de tipo 3 de inicio tardío, aunque poco frecuentes, plantean la necesidad de un seguimiento neurológico apropiado de la EG de tipo 1.
- La apraxia de la mirada horizontal es el primer signo de afectación neurológica en el 60 % de los casos y en las formas de afectación neurológica se acompaña de afectación del tronco cerebral o epilepsia mioclónica.
- No existe una buena correlación genotipo/fenotipo, aunque la presencia de un alelo *N370S* previene el desarrollo de manifestaciones neurológicas, mientras que el alelo *L444P* está asociado a afectación neurológica.
- No existe tratamiento efectivo para las formas de afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher.
- Las mutaciones de β -glucocerebrosidasa se comportan como un factor de riesgo para el desarrollo de la EP y es el más importante de los de causa genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10:657-89.
2. Grabowski GA, Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10:635-56.
3. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* 2015;12:157-64.
4. Capablo JL, Sáenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P; Spanish Group on Gaucher disease. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:219-22.
5. Biegstraaten M, Van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:337-49.
6. Chérin P, Rose C, De Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B, et al. The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:331-8.
7. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr.* 2003;143:273-6.

8. Guimaraes J, Amaral O, Sá Miranda MC. Adult-onset neuronopathic form of Gaucher's disease: a case report. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9:261-4.
9. Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, Ida H. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2009;97:272-7.
10. Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133:2909-19.
11. Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 2004;351:1972-7.
12. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009;373:2055-66.
13. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB, Currie JN, Yu KT, Kaneski C, et al. Isolated supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology.* 1993;43:1993-7.
14. Accardo A, Pensiero S, Ciana G, Parentin F, Bembi B. Eye movement impairment recovery in a Gaucher patient treated with miglustat. *Neurol Res Int.* 2010;35:8534.
15. Pensiero S, Accardo A, Pittis MG, Ciana G, Bembi B, Perissutti P. Saccade testing in the diagnosis and treatment of type 3 Gaucher disease. *Neurology.* 2005;65:1837.
16. Uyama E, Takahashi K, Owada M, Okamura R, Naito M, Tsuji S, et al. Hydrocephalus, corneal opacities, deafness, valvular heart disease, deformed toes and leptomeningeal fibrous thickening in adult siblings: a new syndrome associated with beta-glucocerebrosidase deficiency and a mosaic population of storage cells. *Acta Neurol Scand.* 1992;86:407-20.
17. Bamiou DE, Campbell P, Liasis A, Page J, Sirimanna T, Boyd S, et al. Audiometric abnormalities in children with Gaucher disease type 3. *Neuropediatrics.* 2001;32:136-41.
18. Campbell PE, Harris CM, Vellodi A. Deterioration of the auditory brainstem response in children with type 3 Gaucher disease. *Neurology.* 2004;63:385-7.
19. Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand.* 2007;115:275-8.
20. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:641-5.
21. Gielchinsky Y, Elstein D, Green R, Miller JW, Elstein Y, Algur N, et al. High prevalence of low serum vitamin B12 in a multi-ethnic Israeli population. *Br J Haematol.* 2001;115:707-9.
22. De Fost M, Out TA, De Wilde FA, Tjin EP, Pals ST, Van Oers MH, et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Ann Hematol.* 2008;87:439-49.
23. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol.* 2008;26:55-65.
24. Goker-Alpan O, López G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol.* 2008;65:1353-7.
25. Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewich D, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab.* 2001;73:313-21.
26. Wong K, Sidransky E, Verma A, Mixon T, Sandberg GD, Wakefield LK, et al. Neuropathology provides clues to pathophysiology Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2004;82:192-207.
27. Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, Orvisky E, LaMarca ME, Wong K, et al. Gaucher disease with Parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to Parkinsonism? *Mol Genet Metab.* 2003;79:104-9.

28. Várkonyi J, Rosenbaum H, Baumann N, MacKenzie JJ, Simon Z, Aharon-Peretz J, et al. Gaucher disease associated with parkinsonism: four further case reports. *Am J Med Genet A*. 2003;116:348-51.
29. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:167-73.
30. Alonso-Cánovas A, Katschnig P, Tucci A, Carecchio M, Wood NW, Edwards M, et al. Atypical parkinsonism with apraxia and supranuclear gaze abnormalities in type 1 Gaucher disease. Expanding the spectrum: Case report literaturereview. *Mov Disord*. 2010;25:1506-9.
31. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
32. Goker-Alpan O, Giasson BI, Eblan MJ, Nguyen J, Hurtig HI, Lee VM, et al. Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders. *Neurology*. 2006;67:908-10.
33. Clark LN, Kartsaklis LA, Wolf Gilbert R, Dorado B, Ross BM, Kisselev S, et al. Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2009;66:578-83.
34. Neumann J, Bras J, Deas E, O'Sullivan SS, Parkkinen L, Lachmann RH, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132:1783-94.
35. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type. *Am J Hematol*. 2008;83:896-900.
36. Mistry PK, Weinreb NJ, Brady RO, Grabowski GA. Gaucher disease: Resetting the clinical and scientific agenda. *Am J Hematol*. 2009;84:205-7.
37. Ginsberg H, Grabowski GA, Gibson JC, Fagerstrom R, Goldblatt J, Gilbert HS, et al. Reduced plasma concentrations of total, low density lipoprotein and high density lipoprotein cholesterol in patients with Gaucher type I disease. *Clin Genet*. 1984;26:109-16.
38. Corssmit EPM, Hollak CEM, Endert E, Van Oers MH, Sauerwein HP, Romijn JA. Increased basal glucose production in type 1 Gaucher's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2653-7.
39. Langeveld M, Ghauharali KJM, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JE, Hollak CE, et al. Gaucher disease type 1, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:845-51.
40. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM*. 1997;90:19-25.
41. Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvinsky E, Kishnani PS, Stubblefield BK, Schiffmann R, et al. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet*. 2005;42:37-44.
42. Ida H, Rennert O, Iwasawa K, Kobayashi M, Eto Y. Clinical and genetic studies of Japanese homozygotes for the Gaucher disease L444P mutation. *Hum Genet* 1999;105:120-6.
43. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
44. Sidransky E. New perspectives in type 2 Gaucher disease. *Adv Pediatr* 1997;44:73-107.
45. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160:2835-43.
46. Tilky-Szymanska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the international collaborative Gaucher group neurological outcomes subregistry. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:339-46.

47. Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:768-82.
48. Balwani M, Fuerstman L, Kornreich R, et al. Type 1 Gaucher disease: Significant disease manifestations in “asymptomatic” homozygotes. *Arch Intern Med.* 2010;170:1463-9.
49. Erduran E, Mocan H, Gedik Y, et al. Hydrocephalus, corneal opacities, deafness, left ventricle hypertrophy, clinodactyly in adolescent patient. A new syndrome associated with glucocerebrosidase deficiency. *Genet Couns.* 1995;6:211-5.
50. George R, McMahon J, Lytle B, et al. Severe valvular and aortic arch calcification in a patient with Gaucher’s disease homozygous for the D409H mutation. *Clin Genet.* 2001;59:360-3.
51. Weiss K, Gonzalez AN, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of type 2 Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:110-22.
52. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46:75-84.
53. Chabás A, Gort L, Díaz-Font A, Montfort M, Santamaría R, Cidrás M, et al. Perinatal lethal phenotype with generalized ichthyosis in a type 2 Gaucher disease patient with the [L444P; E326K]/P182L genotype: effect of the E326K change in neonatal and classic forms of the disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35:253-8.
54. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev.* 2011;33:131-9.
55. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2015;90:S12-S18.
56. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: Genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res.* 2003;53:387-95.
57. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. French Type 2. Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006;28:39-48.
58. Stirnemann J, Belmatoug N. Adult Gaucher disease. *Rev Med Interne.* 2001;22Suppl 3:374-83.
59. Zigdon H, A Savidor, Y Levin, A Meshcheriakova, R Schiffmann, A H. Futerman. Identification of a Biomarker in Cerebrospinal Fluid for Neuronopathic Forms of Gaucher Disease. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0120194.
60. Espinas OE, Faris AA. Acute infantile Gaucher disease in identical twins. An account of clinical and neuropathologic observations. *Neurology.* 1969;19:133-40.
61. Orvisky E, Park JK, La Marca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab.* 2002;76:262-70.
62. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E. Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;120:641-9.
63. Sover D, Yamanaka T, Wenger DA, Suzuki K. Central nervous system involvement adult-onset Gaucher disease. *Acta Neuropathol.* 1980;49:1-6.
64. Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson’s disease. *Brain.* 2014 Sep;137(Pt 9):2493-508.
65. Hruska KS, Lamarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene. *Hum Mutat* 2008;29:567-83.
66. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, Tayebi N, Sidransky E. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1777-86.

67. Beutler E, Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher disease). *Hum Mutat.* 1996;8:207-13.
68. Grabowski GA. Gaucher disease: Gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test.* 1997;1:5-12.
69. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM.* 2004;97:199-204.
70. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Gaucher disease. En: *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* [consultado: 20/11/2005]. New York: McGrawHill Online; 2006. Disponible en: http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part16/ch146
71. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain.* 2014;137;1304-22.
72. Aerts JM, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10:691-709.
73. Sun Y, Grabowski GA. Impaired autophagosomes and lysosomes in neuronopathic Gaucher disease. *Autophagy.* 2010;6:648-9.
74. Dekker N, Van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: Relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood.* 2011;118:e118-127
75. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: Pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol.* 2005;129:178-88.
76. Lloyd-Evans E, Pelled D, Riebeling C, Bodennec J, De-Morgan A, Waller H, et al. Glucosylceramide and glucosylsphingosine modulate calcium mobilization from brain microsomes via different mechanisms. *J Biol Chem.* 2003;278:23594-9.
77. Pelled D, Trajkovic-Bodennec S, Lloyd-Evans E, Sidransky E, Schiffmann R, Futerman AH. Enhanced calcium release in the acute neuronopathic form of Gaucher disease. *Neurobiol Dis.* 2005;18:83-8.
78. Maor G, Rencus-Lazar S, Filocamo M, Steller H, Segal D, Horowitz M. Unfolded protein response in Gaucher disease: from human to *Drosophila*. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:140.
79. Boven LA, Van Meurs M, Boot RG, Mehta A, Boon L, Aerts JM, Laman JD. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol* 2004;122:359-68.
80. Farfel-Becker T, Vitner EB, Pressey SN, Eilam R, Cooper JD, Futerman AH (2011b) Spatial and temporal correlation between neuron loss and neuroinflammation in a mouse model of neuronopathic Gaucher disease. *Hum Mol Genet* 2011;20:1375-86.
81. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al., Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32:660-4.
82. Bembi B, Ciana G, Zanatta M, Cerebrospinal-fluid infusion of alglucerase in the treatment for acute neuronopathic Gaucher's disease, *Pediatr. Res.* 1995; A425.
83. Schiffmann R, FitzGibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol* 2008;64:514-22.
84. Ito S, Pophali P, CO W, Koklanaris EK, Superata J, Fahle GA, et al., CMV reactivation is associated with a lower incidence of relapse after allo-SCT for CML, *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1313-6.
85. Ito S, Barrett AJ, Gauchers disease, a reappraisal of hematopoietic stem cell transplantation, *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013;30:61-70.
86. Machaczka M, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of Gaucher disease, *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013;30:459-61.

87. Cabrera-Salazar MA, DeRiso M, Bercury SD, Li L, Lydon JT, Weber W, et al., Systemic delivery of a glucosylceramide synthase inhibitor reduces CNS substrates and increases lifespan in a mouse model of type 2 Gaucher disease. *PLoS One*. 2012;7:e43310.
88. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR, ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med*. 2011;13:457-84.
89. Joosten A, Decroocq C, de Sousa J, Schneider JP, Etame E, Bodlenner A, et al. A systematic investigation of Iminosugar click clusters as pharmacological chaperones for the treatment of Gaucher disease. *ChemBioChem*. 2014;15:309-19.
90. Schonemann W, Gallienne E, Ikeda-Obatake K, Asano N, Nakagawa S, Kato A, et al., Glucosylceramide mimics: highly potent GCase inhibitors and selective pharmacological chaperones for mutations associated with types 1 and 2 Gaucher disease. *ChemMedChem*. 2013;8:1805-17.
91. McNeill A, J Magalhaes, C Shen, K-Y Chau, D Hughes, A Mehta, et al. Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain*. 2014;137:1481-95.

6 CAPÍTULO

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

David José Dávila Ortiz de Montellano y Alejandra Camacho Molina

1. OBJETIVOS

- Desarrollar en los diferentes especialistas, mediante el conocimiento genético, la asociación entre el área básica y el área clínica.
- Presentar un enfoque integral entre la etiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, usando como base el origen genético del padecimiento.
- Mencionar de manera general lo que implica el asesoramiento genético en estas familias.

2. INTRODUCCIÓN: LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

En 1882, Philippe Gaucher describió a una mujer de 32 años de edad con esplenomegalia; al realizarle la biopsia de bazo observaron células agrandadas, por lo que lo denominó “epitelioma primario del bazo”. Posteriormente, en 1885 se reportó un caso similar, y en honor a la primera descripción la condición fue llamada “enfermedad de Gaucher” (EG). En 1904 Brill sugirió que la enfermedad era hereditaria, y demostró que el hígado, los nódulos linfáticos y el hueso estaban involucrados como órganos afectados por la enfermedad. Los pacientes con manifestaciones neurológicas no

fueron descritos hasta 1920. Y en 1934, Aghion demostró la acumulación de glicoesfingolípidos glucocerebrócidos (glucosilceramida). La base bioquímica del atesoramiento lipídico en la EG no se resolvió hasta 1960, cuando Brady y cols. demostraron que la biosíntesis de los glucocerebrósidos era normal, pero que su degradación estaba defectuosa. Consecuentemente, la β -glucocerebrosidasa (GBA) fue identificada como una enzima lisosomal, y se demostró que los pacientes con EG tenían un desorden por atesoramiento lisosomal. Como se refiere, no fue hasta el siglo pasado cuando se describió el modo de herencia (autosómica recesiva), así como la historia natural y la fisiopatología de la enfermedad. Posteriormente se pudo identificar la causa genética de la deficiencia de la enzima lisosomal GBA, codificada por el gen *GBA*, localizado en 1q21-1q31 (1,2), lo que ha permitido describir un espectro fenotípico de la enfermedad y tener la base para el desarrollo de terapias específicas (3).

La EG representa el 6,3 % de los trastornos genéticos por atesoramiento lisosomal y, dependiendo del área geográfica a la que hagamos referencia, la frecuencia de la enfermedad es de 1 en 57.000 a 100.000 en la población general, presentándose de manera panétnica. Sin embargo, en los judíos ashkenazí tienen una prevalencia de 1/500-1.000 y una frecuencia de portadores de 1 en 10 a 20 personas (2,4).

3. PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La EG comúnmente se divide en tres tipos, basados en la edad de presentación y en las manifestaciones neurológicas involucradas o no. La forma más común (95% de los pacientes) es el tipo no neuronopática, que puede iniciarse en cualquier edad y es conocido como EG de tipo 1 (5); está caracterizada por hepatoesplenomegalia, citopenia y alteraciones óseas, aunque se pueden observar variaciones clínicas en relación con la severidad y edad de inicio (2). Otra forma de presentación clínica, considerado la más rara, es la forma aguda neuronopática, o EG de tipo 2, de inicio temprano y ocasiona la muerte del paciente generalmente antes de la edad de 2 años. La EG de tipo 3 es una forma subaguda de inicio en la infancia o adolescencia y que presenta alteraciones neurológicas tardías, también conocida como “juvenil” (3,5). A pesar de que el tipo 1 es definido con ausencia de manifestaciones neurológicas, la polineuropatía periférica ha sido descrita en esta entidad (6).

Los tipo 2 y 3, formas neuronopáticas, son clasificados de acuerdo a la edad de presentación y a la progresión de las manifestaciones neurológicas (Tabla I). La EG de tipo 2, la forma aguda neurológica, es muy rara (1 % de los pacientes) y frecuentemente son niños que muestran manifestaciones neurológicas antes de los 6 meses de edad y mueren a la edad de 2 o 4 años. Típicamente se presenta la triada neurológica: estrabismo, *trismus* y retroflexión de la cabeza dentro del primer mes de vida. También se ha reportado una variante neonatal de la EG de tipo 2, presentándose con *hidrops fetal* con ictiosis. La forma subaguda, tipo 3, es también relativamente rara (5 % de los

– Tabla I –

Manifestaciones clínicas de la EG de acuerdo a los tipos

Aspectos clínicos	Tipo 1	Tipo 2 neuropático agudo	Tipo 3 neuropático subagudo
Inicio	Infancia/edad adulta	Neonatal Lactancia	Infancia
Prevalencia alta	Judíos ashkenazí	¿?	Norbottnia (al noreste de Suecia)
Hepatoesplenomegalia	Mínima a grave (+/+++)	Mínima	Igual que en la de tipo 1
Hiperesplenismo	Mínima a grave (+/+++)	Mínima	+++
Crisis óseas/fracturas	Mínima a grave (+/+++)	Negativo	Moderado a grave (+/+++)
Compromiso neurológico	Negativo?	Grave	Moderado
Signos oculares	Ausente	Presente	Presente
Esperanza de vida	6-80 años	< 2 años	20-40 años (algunos casos más)

Modificado de Nagral, 2014 (6).

pacientes); los pacientes tienen datos clínicos similares a los de tipo 2, pero con una edad de presentación más tardía y con menor gravedad. La anormalidad neurológica comúnmente observada es la parálisis de la mirada supranuclear horizontal (también llamada apraxia oculomotora). Generalmente se presenta con poco involucramiento visceral y calcificaciones de la válvula mitral o aórtica, o ambas; lo cual pone en peligro la vida alrededor de la adolescencia tardía (2,7).

La heterogeneidad en las manifestaciones clínicas sugiere que los distintos tipos de la EG pueden corresponder más a un espectro clínico que a distintas enfermedades (Fig. 1) (8).

Se sospecha que un paciente padece EG cuando presenta las características clínicas arriba citadas. La confirmación diagnóstica de esta sospecha puede realizarse por aspirado de médula ósea, ensayo enzimático (se evalúa la actividad enzimática de la GBA), biopsia de tejidos (hígado, bazo, hueso). Aunado a la clínica, también hay sustancias denominadas biomarcadores, y en el caso de la EG se cuenta con la quito-

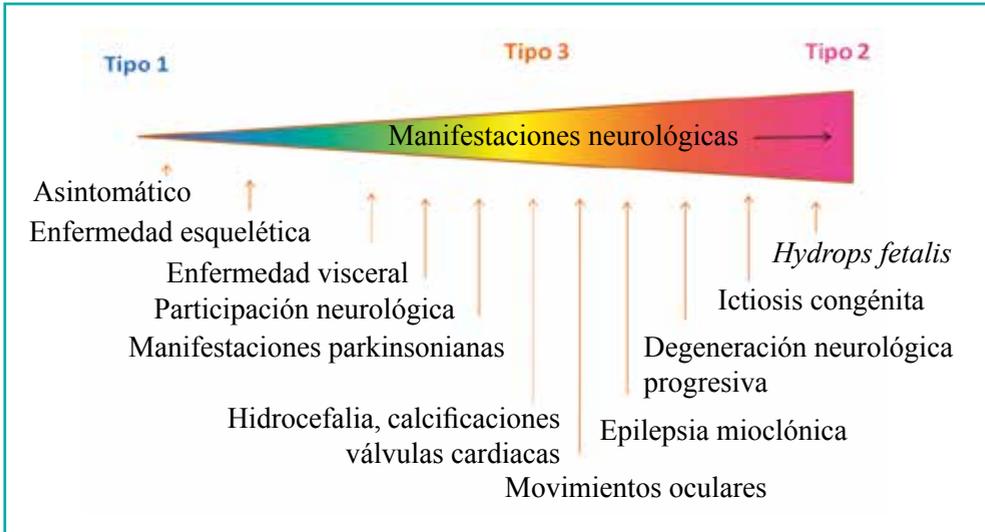


Figura 1. Se muestra cómo las manifestaciones de la EG, aunque se presenten como una diferencia radical entre uno y otro tipo, parece tratarse de un espectro de enfermedad.

triosidasa, un biomarcador de la activación de macrófagos que sirve como indicador de severidad y respuesta al tratamiento.

Y para un completo diagnóstico, confirmación de este y un asesoramiento genético a la familia, se analiza molecularmente el gen *GBA1*, que es el que codifica para la enzima GBA.

El análisis molecular confirma el diagnóstico mediante la observación de la mutación específica, es decir, la alteración en el ADN (ácido desoxirribonucleico), esto es, en la base nitrogenada. Esta mutación puede ser por sustitución de bases o por inserciones o deleciones de bases y esto se traduce en una alteración en la proteína, en este caso en la enzima, llevando consigo todas las manifestaciones clínicas del paciente.

4. PATRÓN DE HERENCIA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La EG es un padecimiento autosómico recesivo; al respecto se llama recesivo a un fenotipo expresado solo por los homocigotos (es decir, que presentan los dos alelos¹

¹ Alelo: forma alternativa de un gen que ocupa un *locus* determinado. (Generalmente, en un individuo, un gen tiene dos alelos. Cada uno de los alelos desciende de cada uno de sus progenitores).

alterados). En la mayoría de los casos se debe a mutaciones que reducen o eliminan la función del producto del gen. En el caso de la EG, habitualmente las mutaciones se heredan de padres heterocigotos, en donde un alelo es funcional y el otro (alelo patológico) no lo es. Estos heterocigotos pueden elaborar una cantidad suficiente de GBA para llevar a cabo la reacción enzimática necesaria para la función fisiológica normal, evitando así la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con EG tienen características clínicas de la enfermedad porque son homocigotos o heterocigotos compuestos², es decir, personas con dos alelos mutantes.

Así, las características del árbol genealógico de estas familias son:

- Aparece en más de un miembro de la familia.
- Se observa generalmente en los hermanos del caso índice, no en los padres ni en los hijos.
- Los individuos de ambos sexos tienen una probabilidad similar de presentar la enfermedad.
- Los padres de un individuo con EG son asintomáticos y generalmente portadores de un alelo patológico.
- Los padres de los afectados pueden ser consanguíneos o tener una relación genética estrecha (endogamia).
- Algo que cabe resaltar es que el riesgo de recurrencia en cada hermano del caso índice es del 25 %.

Por lo tanto, generalmente, cada uno de los padres del caso índice son portadores de una mutación en el gen *GBA* y cada vez que esa pareja se embarace tendrá un riesgo del 25 % de tener un hijo con EG.

5. CLONACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL GEN *GBA1*

Sorge y cols. (1985) aislaron y caracterizaron el cDNA³ del gen de la GBA y en 1987 demostró que este cDNA tenía dos codones de inicio. El primer sitio ATG resultó en una proteína de 39 aminoácidos, para el segundo sitio una proteína de 19 aminoácidos, y señaló que el péptido señal difiere en su hidrofobicidad. Cualquiera de los dos sitios

² Heterocigoto compuesto: individuo con dos alelos mutantes en el mismo *locus*, pero no idénticos como en el caso de los homocigotos.

³ cADN: ADNA complementario. Una copia de una molécula de RNA.

produce una enzima activa en fibroblastos *in vitro* y la enzima funcional de cualquiera de los dos productos estuvo, predominantemente, en los lisosomas.

Por otro lado, Reiner y cols. en 1988 aislaron dos diferentes clones genómicos que codifican para el *GBA* de una librería genética de hígado fetal. Estos clones identificaron dos genes para la glucocerebrosidasa; los autores los denominaron como 6-1 y 10-2. El segundo gen es un pseudogén⁴. Ambos genes tienen regiones promotoras, pero el promotor del gen 6-1 fue más eficiente que el 10-2 en un ensayo de cloranfenicol acetiltransferasa, comentando que la mutación en el resto del gen probablemente hace que el RNAm sea más vulnerable a la degradación u a otras alteraciones funcionales como que no se sintetice la enzima.

Horowitz y cols. (1989) secuenciaron el pseudogén, el cual mostró una homología del 96 % con respecto al gen funcional. Comparando ambos, el gen funcional contra el pseudogén, se observó que este último tiene varias deleciones dentro de varios intrones, causadas por varias inserciones de secuencias Alu en la secuencia del gen *GBA*. Una útil distinción para su aplicación diagnóstica molecular es que el pseudogén porta una deleción de 55 pares de bases en el exón 9. La presencia de este pseudogén conservado en el mismo *locus* es significativo por los eventos de recombinación entre el gen *GBA* y el pseudogén *GBAP*, lo que resulta en varias mutaciones y grupos de mutaciones en la EG (9).

Así, el gen *GBA* se localiza en el cromosoma 1q21, consta de 11 exones y 10 intrones, abarcando 7,6-kb de secuencia. Y presenta una alta homología con el pseudogén *GBAP* localizado 16 kb río abajo (Horowitz y cols., 1989), siendo 5,7 kb más pequeño, con la misma organización de exones e intrones que el gen (Fig. 2) (1).

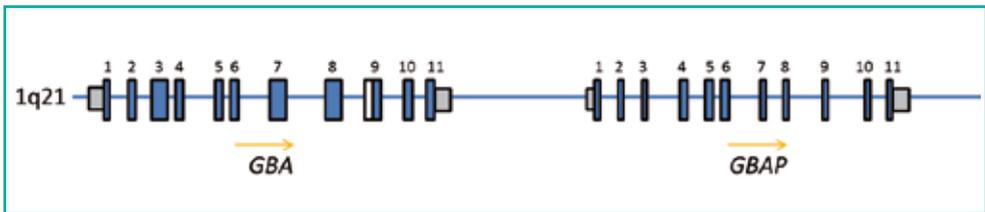


Figura 2. Representación esquemática del gen *GBA* y del pseudogén *GBAP* en el brazo largo del cromosoma 1 en la región 21. La estructura exónica-intrónica trata de representar las secuencias ausentes en el pseudogén.

⁴ Gen inactivo de una familia de genes derivados por mutación de un gen ancestral activo, que suele localizarse en la misma región cromosómica que su equivalente activo (pseudogén no procesado).

6. ASPECTOS MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

6.1. Estrategias diagnósticas moleculares de la EG

El diagnóstico molecular de la EG debe ser realizado ante la sospecha clínica (2) dada por la historia familiar, historia clínica, hallazgos radiológicos y la determinación de la actividad enzimática de la β -glucocerebrosidasa (1) que se considera el estándar de oro como prueba diagnóstica (10), mientras que los hallazgos histopatológicos (las células de Gaucher) en el hígado, bazo o médula ósea no siempre son confiables, además de representar procedimientos muy invasivos (10).

En 1996 el diagnóstico molecular se realizaba mediante técnica estándar de reacción en cadena de la polimerasa de polimorfismo de conformación de cadena simple (PCR-SSCP) (12) que permite la identificación simultánea de diversas mutaciones en un mismo exón, aunque posteriormente es necesario corroborarlo mediante secuenciación automatizada y se le atribuye una sensibilidad del 85 al 90 %, por lo que se recomienda emplear una metodología de PCR-SSCP optimizada (13), que junto con el uso de métodos de PCR-anidada evita la interferencia del seudogén, que presenta una alta homología con *GBA* y también permite detectar deleciones presentes en algunos pacientes con EG, detectando cerca del 99 % de las mutaciones; se han obtenido resultados similares empleando técnicas de secuenciación automatizada (14).

Rozenberg y cols. en 2006 mencionaron que había más de 250 mutaciones en *GBA* (15) de las cuales alrededor de 203 eran de sentido erróneo, 35 inserciones o deleciones pequeñas, 14 son mutaciones en sitios de corte y empalme, y alrededor de 13 son alelos complejos, que presentan más de una mutación en la misma cadena de ADN (configuración cis) (1), lo que representa el 20 % por reordenamientos genómicos (16). Actualmente, casi 300 mutaciones y polimorfismos en *GBA* han sido identificados (17,18).

De todas las mutaciones descritas en *GBA*, solo unas 120 se han asociado a fenotipos de EG; aproximadamente 40 al tipo 1, 35 al tipo 2 y 8 al tipo 3 (19), sin establecerse alguna región o dominio donde ocurran de manera preferencial y la distribución étnica y geográfica de cada mutación pueden variar significativamente (1,19).

Diversos estudios han mostrado que en América el componente que contribuye de manera importante a la ancestría de los pacientes con EG es el europeo ibérico, dando una distribución panétnica en iberoamérica muy similar a la distribución de las distintas mutaciones en *GBA* causales de EG en población no ashkenazí (4).

Alfonso y cols. concluyeron que la detección por reacción en cadena de la polimerasa por fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP) de las mutaciones más prevalentes, *N370* y *L444P*, llevó a identificar al 70 % del total de los alelos mutados. En su estudio demostraron que 30/102 (es decir, casi un 30 %) de

los alelos mutados no podían ser identificados por el *screening* de las mutaciones más comunes. Por lo que utilizaron SSCP y lograron aumentar la sensibilidad mediante la variación de la concentración de glicerol en el gel y la temperatura de electroforesis, lo que les llevó a identificar el 100 % de los alelos mutados (20).

Actualmente, la mayoría de los artículos describen la técnica de PCR-RFLP para evaluar las mutaciones más frecuentes (*N370* y *L444P*); y, para analizar el resto de las mutaciones descritas o no se emplea secuenciación, mediante la amplificación de tres fragmentos de 1,7-3 kb (exons 1-5, 5-7, 8-11), usando oligonucleótidos diseñados para amplificar selectivamente el gen de la glucocerebrosidasa y no al pseudogen (14).

7. CORRELACIÓN MOLECULAR Y CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Las mutaciones causantes de EG en *GBA1* clásicamente se han dividido en mutaciones leves (con actividad enzimática residual), severas (con actividad enzimática muy disminuida) o nulas (que producen proteínas truncadas o evitan la transcripción del gen). La presencia de una mutación leve, incluso en combinación con una severa o nula, suele correlacionar con un fenotipo tipo 1 de la EG, debido a la actividad residual de la enzima, mientras que la combinación de dos mutaciones severas o una severa y una nula se asocian a las variantes neuronopáticas. Homocigotos nulos no han sido reportados (15).

Las variantes *N370S*, *84GG*, *IVS2 + 1G > A* y *L444P* se encuentran en el 90 % de los alelos mutados de *GBA* en población judía ashkenazí, no así en el resto de las poblaciones, en las que representan de un 65 a 75 %. La frecuencia de *N370S* es más alta entre la población ibérica (portugueses 63 % y españoles 46 %) que entre otras poblaciones no judías del occidente, centro y oriente de Europa (14). Por otro lado, las variantes *N370S* y *84GG* no han sido identificados entre japoneses (*L444P* en un 41 % y *F213I* con un 14 %) y chinos (*L444P* en un 54 % y heterocigotos compuestos caracterizados por tener un alelo *RecNcil* (21), *L444P + A456P + V460V*, en el 25 %) (22), lo cual puede explicar la alta frecuencia de enfermedad neuronopática en estas poblaciones (20,13,8).

Entre los pacientes españoles, la variante *c.1226A > G* (*N370S*) y *c.1448T > C* (*L444P*) representan el 65 % de los alelos mutados, y la *N370S* ha sido asociada exclusivamente a EG de tipo 1. Como consecuencia, los pacientes de origen español homocigotos para *N370S* están afectados moderadamente y los que presentan *L444P* están afectados más gravemente, y si se encuentran en homocigocidad para esta última variante con alta frecuencia se presentan con una enfermedad neuronopática. Por lo que si se encuentra el cambio *N370S* y *L444P* se considera como enfermedad moderada y grave, respectivamente (20). La mayoría de los pacientes suelen ser portadores de una de las dos mutaciones más frecuentes, la *p.N370S* en aproximadamente el 60 % de los casos y la *p.L444P* en el 30 % (16).

La tercera mutación más frecuente en la población portuguesa y española es el cambio en la enzima *GBA* p.G377S, que representa aproximadamente el 7 % de los alelos mutantes en *GBA*. A diferencia de otras poblaciones, como la japonesa, donde el cambio más frecuente es p.F213I (13).

En México, la ausencia de la etnia ashkenazí, así como la mortalidad temprana de los pacientes con Gaucher de tipo 2 podría ser la explicación de la baja incidencia de este tipo de EG en la población mexicana. No obstante, el tipo más prevalente en México es el tipo 1, muy similar en Latinoamérica y en el resto del mundo (23); y en menor proporción Gaucher de tipo 3, lo cual parece ser coherente con la población brasileña y española. No así en el resto del mundo, donde hay mayor porcentaje de enfermedad de tipo 3 (8 % vs. 4 % en Latinoamérica) a expensas de un mayor número de casos neuronopáticos registrados en Egipto, Gran Bretaña, Polonia y Suecia. Carbajal y cols. estudiaron 63 pacientes registrados en la Asociación Mexicana de Gaucher entre 1983 y 2006. En todos los pacientes se identificó por lo menos un alelo mutado; de estos, el cambio *N370S* se encontró en un 68,2 % mientras que para *L444P* fue un 31,7 %, lo cual predice un fenotipo no neuronopático y un fenotipo Gaucher de tipo 3, respectivamente. En 51 alelos, no se identificó la mutación y, de ellos, 45 correspondían a pacientes con Gaucher de tipo 1 y 6 de tipo 3 (16). Comparada la frecuencia de homocigotos para *N370S* con Israel, donde los homocigotos para esta mutación son el genotipo predominante, en Latinoamérica se encontró un 82 % de pacientes con al menos 1 alelo con la mutación *N370S*, sin embargo, la frecuencia de la mutación *N370S* en estado homocigoto es poco frecuente (< 10 %) (16). Hay algunas publicaciones sobre los genotipos de pacientes con EG en Latinoamérica, en ellos se encuentra una mayor frecuencia de alelos *N370S* y *RecNciI* asociados a otro alelo (23) Mistry y cols. mencionan que los tres genotipos más frecuentes en el norte de América están representados por: *N370S/N370S*, *N370S/L444P* y *N370S/84GG* (24).

Distintos reportes mencionan otros alelos implicados con la EG en población española como son *T134P* (c.517A.C)], *P391L* (c.1289C.T) y *S364N* (c.1208G.A), los cambios representan mutaciones de sentido equivocado (13).

La variabilidad en la presentación clínica ha sido un obstáculo para poder determinar la correlación genotipo-fenotipo en la EG (13). Se ha descrito alguna correlación entre el fenotipo clínico y determinadas mutaciones del gen *GBA* (que determinan enfermedad leve, moderada o severa), sin embargo esta correlación no se produce en el 100 % de los casos debido, probablemente, a la influencia simultánea de diversos factores, como la influencia del *GBAP* o genes modificadores, que puede incluir a muchos otros genes, como el de la saposina C, o los genes codificantes de las LAMP, quizá pueda contribuir al efecto el gen que codifica para la citotriosidasa (7).

La identificación de las mutaciones en *GBA*, su efecto en la expresión y actividad enzimática es un método útil para guiar estudios de función y estructura de la pro-

teína β -glucocerebrosidasa y ha ayudado a determinar ciertas correlaciones entre la estructura y función, así como genotipo-fenotipo (13).

De acuerdo con observaciones previas, las mutaciones *p.E326K*, *p.R463C* presentan actividades residuales altas de β -glucocerebrosidasa, 26 % y 24,5 %, respectivamente, y suelen encontrarse en pacientes con fenotipos leves. En contraste, los cambios *L444P* y *T134P* se traducen en una actividad enzimática residual, lo cual permite su categorización como mutaciones graves (13). Por otro lado, se han observado sujetos con doble mutación en un alelo y otra mutación en el segundo alelo, en ellos, la presencia de la mutación *p.N370S* ofrece un efecto neuroprotector, que resulta en la diferencia clínica entre la EG de tipo 1 o la de tipo 2 (3).

Cuatro de 11 variantes descritas por Alfonso y cols. no reportadas previamente fueron causantes de enfermedad; estas variantes crean un cambio de marco de lectura (*c.953delT* y *c.1214delGC*), un codón de paro prematuro (R47X) y la última, alteraciones en el corte y empalme (*IVS4-2a > g*). Otras cinco mutaciones son sustituciones de aminoácidos, de las cuales tres (*p.V15M*, *p.M123T* y *p.L336P*) suelen encontrarse en pacientes con EG de tipo 1, mientras que las mutaciones *p.P266L* y la *p.S364R* pueden ser asociadas con el desarrollo de la enfermedad neurológica (20,10).

Un genotipo muy peculiar fue reportado en una familia española con dos hermanos afectados, en donde la mutación *c.1093G > A* no había sido reportada anteriormente. El genotipo descrito fue *p.L483P/p.E326K*, que se asocia a un fenotipo severo de EG de tipo 3, que lleva a la muerte a los afectados dentro del primer año de vida. Estos pacientes se genotipificaron por secuenciación completa del gen, excluyendo otra mutación en el mismo alelo como otros grupos ya lo habían descrito para dos familias no relacionadas (13).

Las mutaciones, además de causar efectos deletéreos en la actividad enzimática de la β -glucocerebrosidasa, algunas de ellas también pueden tener efectos en su transcripción, expresión y transporte. Por lo que, de acuerdo a las mutaciones encontradas en el gen *GBA*, predeciríamos el curso y pronóstico de cada paciente con EG; quizá valdrían para determinar las estrategias terapéuticas en términos de dosis y frecuencia del reemplazo enzimático (20), sin embargo, solo pueden ser una guía debido a la heterogeneidad del padecimiento.

A pesar de la actividad enzimática similar que presentan diversos alelos mutantes de *GBA*, aún existe una gran variación fenotípica entre los pacientes con el mismo genotipo, lo cual se define como expresividad variable intrafamiliar, incluso en gemelos monocigotos, e interfamiliar (10). Esto sugiere que la deficiencia de β -glucocerebrosidasa es necesaria para causar la EG, pero no suficiente para explicar el cuadro clínico particular (13).

8. HETEROGENEIDAD ALELÉICA DE *GBA*

Otras mutaciones en *GBA* ocasionan cuadros clínicos específicos. Como por ejemplo: una forma de EG con manifestaciones principalmente cardiovasculares, descrita en 1995 en pacientes homocigotos para la mutación *p.D409H*. La ictiosis neonatal severa, (“niños colodión”) o *hidrops fetal* no inmune, se puede presentar en pacientes que portan las mutaciones *p.S196P*, *p.R131L*, *p.R120W* o *p.R257Q* (16) y algunas mutaciones específicas o el ser portador de alelos severos o nulos representan uno de los principales riesgos genéticos para desarrollar la enfermedad de Parkinson (19).

9. ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LA EG

Debido a que es una entidad que se hereda con un patrón autosómico recesivo, es importante establecer el diagnóstico molecular en el probando o caso índice y corroborar el estado de portador heterocigoto de los padres. De esta manera se tiene la posibilidad de brindar asesoramiento genético de certeza a la pareja, con un riesgo de recurrencia del 25 % y, de acuerdo a las mutaciones encontradas, prever la posible relación genotipo-fenotipo, determinar la eficacia y oportunidad del tratamiento por reemplazo enzimático y, secundariamente, identificar sujetos que potencialmente se encuentran en riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson en adultos de edad avanzada (1).

En cuanto al diagnóstico prenatal, el método de elección es el estudio molecular dirigido a la búsqueda de las mutaciones conocidas en los padres portadores, ya que la actividad enzimática de β -glucocerebrosidasa en amniocitos o vellosidades coriales no es totalmente confiable (1). Así pues, el embarazo de una mujer con EG debe seguirse cuidadosamente, siempre considerando el reemplazo enzimático previo y durante la gestación para disminuir los síntomas en la madre (aunque hay algunos autores que recomiendan suspender la terapia de reemplazo enzimático en el primer trimestre de la gestación); tales como anemia, trombocitopenia, organomegalía y alteraciones óseas que pueden complicar el embarazo, así como reducir el riesgo de aborto espontáneo o hemorragia durante el parto (25).

PUNTOS CLAVE

- La EG es un padecimiento autosómico recesivo, ocasionado por la mutación del gen *GBA1*, que se traduce en una alteración funcional en la enzima glucocerebrosidasa que puede ir desde una disminución de la actividad hasta la nula actividad enzimática, lo cual se puede detectar mediante el ensayo enzimático, lo que nos confirma el diagnóstico. Sin embargo, el otro estudio con alto valor diagnóstico es el análisis molecular del gen, que además de apoyarnos en el diagnóstico nos es útil para el asesoramiento genético y para diagnósticos prenatales de así solicitarlo los pacientes.

RECOMENDACIONES

- Dado que actualmente se encuentra disponible terapia de reemplazo enzimático para la EG de tipo 1 y 3, es importante identificar las manifestaciones clínicas de la EG en pacientes neonatos, así como en población pediátrica y adulta, con el simple objetivo de iniciar tempranamente el tratamiento específico y el manejo interdisciplinario considerando que se obtendrán mejores resultados clínicos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160:600-4.
2. Cassinero E, Graziadei G, Poggiali E. Gaucher disease: a diagnostic challenge for internists. *Eur J Intern Med.* 2014;25:117-24.
3. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EG. A neurological symptom survey of patient with type I GAucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:641-5.
4. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet.* 2001;358:324-7.
5. Vitner EB, Futerman AH. Neuronal Forms of Gaucher Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;216:405-19.
6. Nagral, A. Gaucher Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:37-50.
7. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:13-8.
8. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12:157-64.
9. Weinreb B, Rosenbloom E, Neal J. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Critical Reviews™ in Oncogenesis.* 2013;18:163-75.
10. Marañón Zelada MR, Parra Aneiva JC, Fernández Fernández M, Parra Marañón A, Córdova Marañón E. Enfermedad de Gaucher. *Revista de Investigación e Información en Salud.* 2011;6:62-71.
11. Arash Velayati, Melanie A, Knight B, Stubblefield K, Sidransky E, Tayebi N. Identification of Recombinant Alleles Using Quantitative Real-Time PCR. *The Journal of Molecular Diagnostics.* 2011;13:401-5.
12. Amaral O, Pinto E, Fortuna M, Lacerda L, Sá Miranda MC. Type 1 Gaucher disease: identification of N396T and prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Portuguese. *Hum Mutat.* 1996;8:280-1.
13. Torralba MA, Pérez-Calvo JI, Pastores GM, Cenarro A, Giraldo P, Pocióvi M. Identification and characterization of a novel mutation c.1090G>T (G325W) and nine common mutant alleles leading to Gaucher disease in Spanish patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:489-95.
14. Mattošová S, Chandoga J, Hlavatá A, Saligová J, Maceková D. Spectrum of GBA mutations in patients with Gaucher disease from Slovakia: identification of five novel mutations. *Isr Med Assoc J.* 2015;17:166-70.
15. Rozenberg R, Fox DC, Sobreira E, Pereira LV. Detection of 12 new mutations in Gaucher disease Brazilian patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;37:204-9.

16. Carbajal-Rodríguez L, Voirol-García A, Mora-Magaña I, Rodríguez Herrera R. Gaucher disease in Mexico. Epidemiologic overview. *Acta Pediatr Méx.* 2011;32:277-80.
17. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015;19:1219-26.
18. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprEGensive review. *Crit Rev Oncog.* 2013;18:163-75.
19. Franco Ornelas S. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48:167-86.
20. Alfonso P, Cenarro A, Pérez-Calvo JI, Giralt M, Giraldo P, Pocoví M. Mutation prevalence among 51 unrelated Spanish patients with Gaucher disease: identification of 11 novel mutations. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27:882-91.
21. Yassin NA, Muwakkit SA, Ibrahim AO, Kayim IM, Habbal MZ, Chamseddine NM, et al. A novel genotype c.1228C>G/c.1448C-1498C (L371V/Rec-NciI) in a 3-year-old child with type 1 Gaucher disease. *J Appl Genet.* 2008;49:421-4.
22. Horowitz M, Tzuri G, Eyal N, Berebi A, Kolodny EH, Brady RO, et al. Prevalence of nine mutations among Jewish and non-Jewish Gaucher disease patients. *Am J Hum Genet.* 1993;53:921-30.
23. Drelichman G, Linares A, Villalobos J, Cabello JF, et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica. *Medicina (Buenos Aires).* 2012;72:273-82.
24. Mistry PK, Cappellini LE, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86:110-5.
25. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156:3-8.

7 CAPÍTULO

OTROS GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Pilar Alfonso Palacín y Laura López de Frutos

La enfermedad de Gaucher (EG, MIM 230800) es una enfermedad multisistémica, resultado de la acumulación de glucocerebrósidos sin degradar en los lisosomas de los macrófagos. Esta acumulación se debe a una deficiencia en la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, provocada por mutaciones en el gen glucocerebrosidasa (GBA1). La incidencia total estimada para la EG se encuentra entre 1:20.000 y 1:200.000 nacimientos (1).

Tradicionalmente, la EG se ha clasificado en tres subtipos de acuerdo a la ausencia (tipo 1) o la presencia (tipos 2 y 3) de manifestaciones neurológicas. Es importante puntualizar que la presentación del deterioro neurológico es bastante heterogénea y existe un solapamiento entre los fenotipos EG de tipo 2 y EG de tipo 3, lo que hace difícil su categorización. La diferenciación entre EG de tipo 1 y de tipo 3 es, a veces, difícil durante el inicio de la edad adulta y los pacientes pueden ser reclasificados si las alteraciones neurológicas aparecen más tarde en la vida. Actualmente se considera a la EG como un continuo de síntomas, en lugar de tres grupos aislados, que difieren solamente en la velocidad de progresión (2).

1. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS PRESENTES EN LA EG

La clasificación de la EG de tipo 1 como forma no neuronopática está siendo cuestionada a causa de la presencia de comorbilidades asociadas. Así, están recogidos

en el Registro Internacional de Gaucher ICGG casos de pacientes con EG que presentan sinucleinopatías, incluyendo parkinsonismo, enfermedad de Parkinson (EP; MIM168600) o demencia con cuerpos de Lewy (DLB; MIM127750). Se ha descrito una alta prevalencia de polineuropatías e implicaciones de los nervios periféricos en pacientes con EG de tipo 1 comparada con la población general (5), observándose como si esta sintomatología fuera parte del curso natural de la enfermedad en los pacientes con EG de tipo 1 (1), reforzando así, la idea de un continuo de manifestaciones en la EG e indicando la necesidad de una vigilancia de estos pacientes ante la presencia de estas anomalías neurológicas periféricas.

Recientemente, diversos estudios muestran la presencia de epilepsia mioclónica progresiva (EMP) en pacientes con EG de tipo 3 (1). Casi todos los sujetos con EG de tipo 3 presentan anomalías en la mirada horizontal, a pesar de las diferencias en su genotipo.

1.1. Sinucleinopatías

Las sinucleinopatías incluyen enfermedades con características parkinsonianas, caracterizadas por la presencia de inclusiones de cuerpos de Lewy, que son agregados de una pequeña proteína llamada α -sinucleína (α -syn). Esta agregación de α -syn parece estar relacionada con el debut y la progresión de las sinucleinopatías (5-6).

Actualmente estudios múltiples independientes de grandes cohortes describen una mayor ocurrencia de parkinsonismo en pacientes con EG de tipo 1 y familiares de primer grado, lo que implicaría la consideración de que las mutaciones heterocigotas en el gen *GBA1* son un factor de riesgo genético para desarrollar sinucleinopatías. Por otro lado, aproximadamente entre 5-10 % de los pacientes con EP portan mutaciones en el gen *GBA1*, lo que confirma el hecho de que mutaciones en este gen son un factor de riesgo en la EP. Se estima que la probabilidad de que un paciente con EG de tipo 1 desarrolle parkinsonismo antes de los 70 años es de 5-7 % y antes de los 80 años la probabilidad aumenta a valores entorno 9-12 % (7).

La *odds ratio* (OR) de asociación entre las diferentes sinucleopatías y la presencia de mutaciones en el gen de *GBA1* no son nada despreciables, si se compara con sujetos normales, pareados en edad y sexo; así, la OR de asociación entre mutaciones en el gen *GBA1* en sujetos con EP es de 5,43 y de 8,28 en sujetos con demencia con cuerpos de Lewy. Se han observado también mutaciones del gen *GBA1* en una variante de enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy (8).

Los sujetos con sinucleopatías, portadores de mutaciones en el gen *GBA1*, manifiestan un fenotipo clínicamente indistinguible de los pacientes con EP no portadores de mutaciones en el gen *GBA1*, con un inicio de la enfermedad más temprano, deterioro cognitivo más grave, bradiquinesia, disfunción olfativa y menor frecuencia de rigidez.

Paradójicamente, las mutaciones en el gen *GBA1* no tienen efectos en otras sinucleopatías, como en la atrofia sistémica múltiple (ASM; MIM146500), una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la acumulación de depósitos de α -syn en las inclusiones citoplasmáticas del sistema oligodendroglial, ni en la neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, ni en la parálisis de la mirada supranuclear progresiva, ni en la degeneración corticobasal. Esto implicaría la existencia de diferentes mecanismos de acumulación de α -syn entre las células neuronales y gliales.

1.1.1. Demencia de cuerpos de Lewy (DLB)

La DLB es la segunda demencia neurodegenerativa más frecuente asociada a agregaciones anómalas de α -syn, con una prevalencia del 5 % en población geriátrica y que causa el 30 % de los casos de demencia. Las características clínicas de esta patología son parkinsonismo espontáneo, alucinaciones visuales recurrentes, pérdida de cognición, alteraciones de la fase REM del sueño, gran sensibilidad a los antipsicóticos y reducción de transportadores de dopamina en la estriada. Las características clínicas son similares a las de la demencia provocada por EP, pero basándose en un consenso internacional se diagnosticará DLB si el déficit cognitivo es previo al parkinsonismo o anterior a un año del inicio de la sintomatología (9).

1.1.2. Enfermedad de Parkinson (EP)

La EP es un trastorno neurodegenerativo crónico del sistema extrapiramidal causado por una disfunción del sistema dopaminérgico nigroestriatal, cuyas manifestaciones clínicas son temblor en reposo, rigidez, aquinesia o bradiquinesia y la inestabilidad postural, aunque el rasgo característico es la progresiva degeneración y, subsiguiente muerte celular de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra*, acompañada por la acumulación de inclusiones proteicas intracitoplasmáticas, las referidas como cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy, principalmente compuestos por α -syn (5).

La EP es la principal causa de parkinsonismo y la segunda enfermedad neurodegenerativa, tras la enfermedad de Alzheimer (MIM104300), con una incidencia de 1-2 % en individuos mayores de 65 años y que alcanza hasta el 4 % a partir de los 85 (5,6).

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad compleja con etiología multifactorial. Las formas monogénicas de EP representan menos del 10 % en la mayoría de las poblaciones. La enfermedad es el resultado de complejas interacciones entre genes y factores ambientales. Por lo tanto, las variaciones genéticas deben ser factores de susceptibilidad o modificadores de la enfermedad, que afectan a la penetrancia, edad de inicio, gravedad y progresión de esta.

A través de análisis de ligamiento y *arrays* de alta densidad de SNP en estudios de asociación del genoma completo (sus siglas en inglés, GWAS), que permiten

la identificación de factores de susceptibilidad, donde se comparan poblaciones de pacientes y controles, se ha demostrado la existencia de un vínculo entre la EP de tipo familiar y aproximadamente unos 25 genes que confieren mayor riesgo de padecer la enfermedad. Normalmente, las mutaciones en genes con patrón de herencia dominante se asocian a mutaciones de ganancia de función, mientras que mutaciones con patrón de herencia recesiva –frecuentemente todas raras, de baja prevalencia– se asocian con mecanismos de pérdida de función y resultan en una EP de inicio temprano (generalmente, en edades inferiores a los 40 años), con buena respuesta a L-DOPA y lenta progresión de la enfermedad (5,6).

En la tabla I se muestran de manera esquemática las características de algunos de los genes asociados con la EP, clasificados según su tipo de herencia, o si son considerados factores genéticos de susceptibilidad para el desarrollo de EP (10).

– Tabla I –

Genes asociados con EP, según el tipo de herencia (dominante, recesiva o factor de riesgo)

Gen	Proteína	Herencia	Odds ratio	Función	Mutaciones
<i>PARK1/4</i> <i>SNCA</i> MIM163890	α -syn	Dominante	na	Agregación de proteínas Trasmisión priónica Función sináptica	37 mutaciones <i>A53T</i> , <i>A30P</i> y <i>E46K</i> Alelo G variante rs356219 más frecuente
<i>PARK8/LRKK2</i> MIM609007	LRKK2 Dardarina	Dominante	na	Trafico transmembrana Estructura de neuritas Autofagia lisosomal Función sináptica	122 mutaciones G2019S más frecuente
<i>PARK17/VPS35</i> MIM601501	VPS35	Dominante	na	Endocitosis Autofagia lisosomal	17 mutaciones
<i>PARK3</i> MIM602404	Desconocida	Dominante	na	Desconocida	
<i>PARK5/UCHL1</i> MIM191342	UCH-L1	Dominante	na	Degradación proteica	<i>I93M</i> , <i>S18Y</i>
<i>PARK11/GIGYF2</i> MIM612003	GIGYF2	Dominante	na	Receptor de tirosin-cinasa Vía del factor de crecimiento <i>insuline-like</i>	24 mutaciones
<i>PARK13/HTRA2</i> MIM606441	HtrA2	Dominante	na	Función mitocondrial	8 mutaciones
<i>PARK18/EIF4G1</i> MIM600495	eIF-4G 1	Dominante	na	Traducción a proteínas	16 mutaciones

na = no aplica.

(Continúa en la página siguiente)

- Tabla I -
Genes asociados con EP, según el tipo de herencia
(dominante, recesiva o factor de riesgo) (continuación)

Gen	Proteína	Herencia	Odds ratio	Función	Mutaciones
<i>PARK2/PARKIN</i> MIM602544	Parkina	Recesiva	na	Mantenimiento mitocondrial Degradación proteica	367 mutaciones
<i>PARK6/PINK1</i> MIM608309	PINK1	Recesiva	na	Protección mitocondrial Activación de la parkina	131 mutaciones
<i>PARK7/DJ-1</i> MIM602533	DJ-1	Recesiva	na	Protección mitocondrial Respuesta a estrés celular Estabilizador de PINK1	31 mutaciones
<i>PARK9/ATP13A2</i> MIM610513	ATP13A2	Recesiva	na	Regulador pH lisosomal Integridad neuronal	31 mutaciones
<i>PARK14/PLA2G6</i> MIM603604	Cal-PLA2	Recesiva	na	Función mitocondrial	127 mutaciones (5 asociadas a EP)
<i>PARK15/FBXO7</i> MIM605648	FBXO7	Recesiva	na	Mantenimiento mitocondrial Degradación proteica	14 mutaciones
<i>PARK19/DNAJC6</i> MIM608375	Auxilina	Recesiva	na	Función sináptica Endocitosis	
<i>PARK20/SYNJ1</i> MIM604297	SYNJ1	Recesiva	na	Función sináptica Endocitosis	
<i>PARK16/RAB7L1</i> MIM613164	RAB7-L1	Factor de riesgo	1,122	Tráfico transmembranal Autofagia lisosomal	
<i>MAPT</i> MIM157140	PHF-tau	Factor de riesgo	0,769	Agregación proteica Estructura de neuritas Transporte axonal	101 mutaciones (8 asociadas a EP)
<i>GAK</i> MIM602052	GAK-2	Factor de riesgo	0,786	Tráfico transmembranal Autofagia lisosomal	
<i>GBA1</i> MIM606463	GCasa	Factor de riesgo	1,824	Autofagia lisosomal Respuesta inmune Rutas metabólicas	437 mutaciones (20 asociadas a EP)
<i>MCCC1</i> MIM609010	MCCasa	Factor de riesgo	0,842	Rutas metabólicas Subunidad carboxilasa Rotura de leucina	74 mutaciones
<i>ACMSD</i> MIM608889	ACMSD	Factor de riesgo	0,875	Unión de hierro Rutas metabólicas	
<i>STK39</i> MIM607648	DCHT	Factor de riesgo	1,214	Respuesta inmune Respuesta a estrés celular	
<i>BST1</i> MIM600387	BST-1	Factor de riesgo	1,126	Respuesta inmune	R125H asociada a cáncer colorrectal
<i>INPP5F</i> MIM609389	hSAC2	Factor de riesgo	1,624	Hidrolasa de ésteres de fósforo	
<i>miR4697</i>	No codifica	Factor de riesgo	1,105		

na = no aplica.

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla I –
Genes asociados con EP, según el tipo de herencia
(dominante, recesiva o factor de riesgo) (continuación)

Gen	Proteína	Herencia	Odds ratio	Función	Mutaciones
<i>RIT2</i> MIM609592	Rit-2	Factor de riesgo	0,904	Unión a GTP Función sináptica Unión a calmodulina	c.103+22002t > c (rs1246492)
<i>CCDC62</i> MIM613841	TSP-NY	Factor de riesgo	1,105	Coactivador de receptores nucleares	
<i>STX1B</i> MIM601485	Sintaxina 1B	Factor de riesgo	1,103	Función sináptica Exocitosis	
<i>HLA-DQB1</i> MIM604305	DQB1 antígeno MHC clase II	Factor de riesgo	0,826	Respuesta inmune	
<i>GPNMB</i> MIM604368	GPNMB	Factor de riesgo	1,11	Unión a integrinas Unión a heparina Cáncer	
<i>GGH</i> MIM601509	GH	Factor de riesgo	0,904	Función sináptica Síntesis de dopamina	T151I
<i>DDRGI1</i> MIM616177	Dashurina	Factor de riesgo	1,111	Unión de proteínas	
<i>SCARB2*</i> MIM602257	LIMP-2	Factor de riesgo	0,907	Autofagia lisosomal Receptor GCasa	22 mutaciones
<i>VPS13C</i> MIM608879	VPS13C	Factor de riesgo	1,113	Endocitosis Tráfico de membrana	
<i>SIPA1L2</i> MIM611609	SIPA1-L2	Factor de riesgo	1,131	GTPasa activador	
<i>FGF20</i> MIM605558	FGF-20	Factor de riesgo	0,916	Factor de crecimiento	
<i>APOE</i> MIM107741	APOE	Factor de riesgo		Catabolismo quilomicrones	58 mutaciones

na = no aplica.

1.1.2.1. Mecanismos moleculares implicados en la EP

Las proteínas que se han asociado a parkinsonismo por estudios genéticos desempeñan funciones en las dinámica de lípidos y vesículas (α -syn), en el sistema ubiquitina-proteosoma (parkina y UCHL1), señalización de MAPKKK (LRRK2), estrés oxidativo y función mitocondrial (DJ1, PINK1, parkina) y estabilidad microtubular (tau). Evidentemente esas funciones tan dispares se pueden solapar y, todas ellas, provocar una disfunción, a la larga, la muerte de neuronas dopaminérgicas, que caracteriza a la EP (5,10).

En la figura 1 se encuentra una descripción de las vías implicadas y los genes que están involucrados en cada una de ellas.

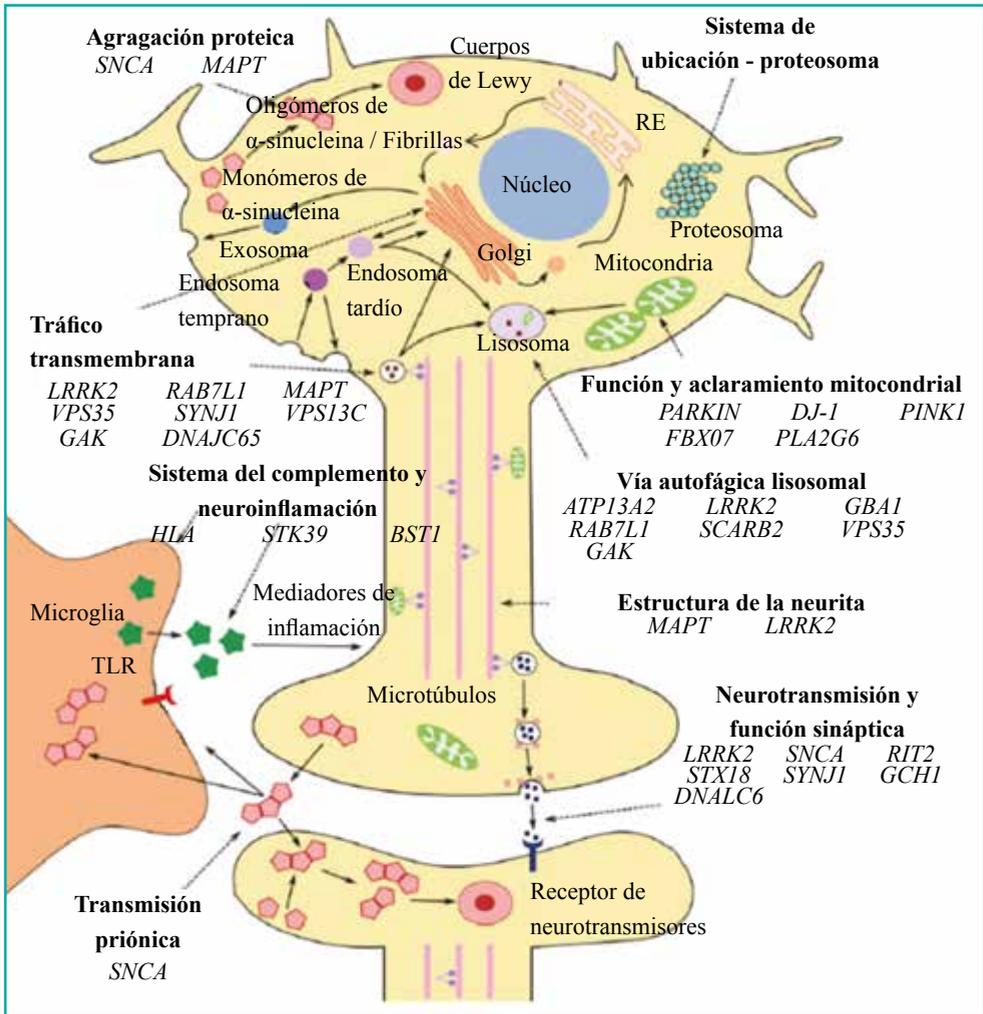


Figura 1. Representación de los modelos mecanicistas implicados en el desarrollo de la EP, indicando los genes que participan en cada uno de ellos, ya sean con patogenicidad confirmada o de susceptibilidad.

1.1.2.2. Neuroinflamación y sistema inmune innato

Los genes identificados como factores de riesgo para la EP, que han sido asociados con la ruta de la cascada del complemento, son, entre otros: *SNCA*, *MAPT*, *GBA*, *STK39*, *LRRK2*, *HLA*, *GPNM8*, *GCHI*, *DDRKG1*, *SCARB2*, *FGF20* y *SREBF1*.

Las microglías son las células del cerebro responsables de la respuesta inmune innata; proporcionan la vigilancia inmune y la liberación de las citocinas proinflamatorias,

quimiocinas, especies de oxígeno reactivas y nitrógeno y factores de crecimiento después de su activación. Dada la delicada naturaleza de las neuronas dopaminérgicas, es presumible que este tipo de células sean sensibles a la inflamación crónica.

En este contexto, la α -syn actúa como señalizador molecular de peligro y es capaz de estimular a receptores específicos. El exceso neuronal α -syn puede provocar su exocitosis al microambiente, donde es desviado por las células vecinas, favoreciendo la sobrecarga en la degradación. Las formas mal plegadas y fibrilares de α -syn se ha demostrado que activan la microglia, y esta responde produciendo citocinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, que contribuyen a la pérdida neuronal característica de la EP.

1.1.2.3. El tráfico de membrana y el aclaramiento de proteínas

Una segunda vía molecular implica el tráfico y la degradación de las proteínas y orgánulos vesiculares gracias a la autofagia. En ella están involucrados orgánulos como el retículo endoplasmático (ER), aparato de Golgi, vesículas pequeñas y compartimentos líticos que colectivamente forman el sistema endomembranal. Para mantener la proteostasis celular equilibrada, las proteínas son degradadas vía lisosoma o proteosoma, siendo el lisosoma el compartimento celular donde se lleva a cabo la autofagia. La autofagia lisosomal destruye proteínas mal plegadas, de larga vida o propensas a la agregación, lo que le confiere un papel citoprotector.

La indicación genética más clara que la autofagia lisosomal desempeña un papel en la EP se encuentra en la implicación de los genes *ATP13A2* y *GBA1*. La pérdida de la función de *ATP13A2* resulta en una deficiencia lisosomal, la inestabilidad de la membrana lisosomal, la disminución del aclaramiento de autofagosomas y un acúmulo de α -syn.

LRRK2 es un regulador directo de la autofagia, interacciona físicamente con RAB7-L1 y GAK-2 formando un complejo que promueve el aclaramiento de vesículas derivadas de Golgi través de la vía lisosomal, la autofagia. VPS35 está implicado en la misma vía funcional. La auxilina también puede contribuir a esta vía, mediando en el transporte de vesículas recubiertas de clatrina entre Golgi y lisosomas.

La función lisosomal es esencial para el mecanismo de la regulación del control de calidad mitocondrial, y mantener así, una correcta función de este orgánulo. En las células sanas, el recambio mitocondrial tiene lugar por un proceso denominado “mitofagia”, regulado por la parkina. La parkina se une a la membrana mitocondrial en respuesta a una bajada del potencial de membrana. El reclutamiento selectivo de las mitocondrias dañadas se hace a través de la fosforilación directa de la parkina por PINK1. La parkina se activa y ubiquitina a diferentes proteínas susceptibles de degradación, iniciando el proceso de la mitofagia. Este proceso será tratado en pro-

fundidad en el capítulo “Disfunción mitocondrial y sus implicaciones en la afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher”.

Las neuronas son células altamente polarizadas, y está marcada de forma diferente la parte axónica de las terminaciones sinápticas. Las sinapsis son procesos especializados de liberación y recaptación de neurotransmisores. Una red extensa de microtúbulos, que constituyen el citoesqueleto celular, conecta las dos regiones de la neurona. Dada esta disposición, es evidente que la comunicación entre los diferentes compartimentos de la célula sea importante y la regulación de las neuronas sea diferente de otras células menos especializadas. La proteína Tau, el producto proteico del gen *MAPT*, es fundamental para el mantenimiento de la red del citoesqueleto. Tau está fuertemente regulada por la fosforilación, en la que está implicada la proteína LRRK2, producto del gen *SCARB2*.

1.1.2.4. Diferentes hipótesis del papel de la glucocerebrosidasa en el desarrollo de las sinucleopatías

El mecanismo molecular responsable de la EP en portadores de mutaciones en el gen *GBA1* no se conoce con exactitud. Los hallazgos neuropatológicos característicos en pacientes con EG que desarrollan EP muestran pérdida neuronal, astrogliosis e inclusiones intraneuronales de α -syn en las regiones CA2-4 del hipocampo, áreas afectadas en la EG.

Existen varias hipótesis respecto a los mecanismos moleculares que intervienen en la patogénesis de la EP en pacientes portadores de mutaciones en el gen *GBA1*. Entre ellas, se incluyen acumulación de proteínas aberrantes o mal plegadas, disfunción lisosomal, alteraciones lipídicas, deterioro del sistema ubiquitina proteosoma, disfunción mitocondrial y de los mecanismos protectores del estrés oxidativo y apoptosis, y transmisión de priones. Todos los mecanismos modulan la susceptibilidad a la EP, por lo que puede disminuir, así, la edad de inicio de la enfermedad observada en estos casos.

Sin embargo, ninguno de ellas explica por qué solo una fracción de pacientes con mutaciones en el gen de *GBA1* desarrolla EP o por qué portadores de pacientes con alelos nulos en el gen *GBA1* pueden desarrollar fenotipos de Parkinson.

1.1.2.5. La reducción de glucocerebrosidasa incrementa los niveles de α -syn y subsiguiente formación de agregados de α -syn

La actividad de la glucocerebrosidasa disminuida por la presencia de mutaciones en *GBA1* podría reducir la función del autofagosoma, causar disfunción lisosomal o interferir/bloquear al receptor LAMP2 lisosomal, impidiendo la internalización de

otras proteínas al lisosoma, como la α -syn. Esto provocaría un aumento citoplasmático de niveles de α -syn tóxica y, su consiguiente formación de agregados.

El hecho de la existencia de mutaciones nulas (como el alelo c.84insG) en el gen *GBA1*, en pacientes con parkinsonismo, es discordante con esta hipótesis de ganancia de función. De hecho, portadores de alelos nulos podrían presentar, incluso, un mayor riesgo de desarrollar parkinsonismo.

El otro mecanismo es el de pérdida de función: la deficiencia de la glucocerebrosidasa provoca la acumulación de glucocerebrósidos en las neuronas, que favorecería la formación de oligómeros de α -syn tóxicos. A su vez, estos niveles tóxicos de α -syn provocan la depleción de glucocerebrosidasa en neuronas, resultando en una acumulación adicional de glucosilceramida y aumento de la formación de los oligómeros de α -syn, que resulta en una retroalimentación entre las acumulaciones de glucocerebrósidos y α -syn que terminaría en la neurodegeneración celular.

1.1.2.6. Déficit de glucocerebrosidasa y disfunción lisosomal

La acumulación de glucosilceramida convierte a la mitocondria en disfuncional y la fragmenta, la respiración se altera y las actividades de los complejos de la cadena respiratoria disminuyen, reduciendo el potencial de membrana e incrementando el daño por radicales libres. El defecto primario causa la acumulación de mitocondrias disfuncionales y alteraciones en el estrés oxidativo, como resultado de la alteración de la autofagia y de la disfunción en las rutas del proteosoma.

1.1.2.7. Déficit de glucocerebrosidasa y alteraciones lipídicas

La haploinsuficiencia de la enzima glucocerebrosidasa causa la acumulación de glucocerebrósido y otros lípidos poliinsaturados en el interior celular. Alternativamente, los niveles elevados de glucocerebrósidos causarían la activación del receptor de rianodina, provocando un aumento intracelular del calcio libre, seguido por la muerte celular y el parkinsonismo.

Pero este déficit de glucocerebrosidasa también puede alterar la composición lipídica de la membrana celular, lo cual rompe la unión de la α -syn a la membrana y potencia su agregación en el citoplasma.

1.1.2.8. Los efectos de la glucocerebrosidasa sobre el estrés del retículo endoplasmático

La acumulación y agregación de proteínas mal plegadas, potencialmente citotóxicas, en el cerebro es la principal característica de la EP y de otras enfermedades neurodegenerativas. La correlación entre ambas enfermedades, EG y EP, puede

deberse a que las proteínas que se acumulan de forma anómala en ambas patologías se degradan por la misma vía, a través del proteosoma, que puede estar saturado a causa de la degradación masiva de enzima glucocerebrosidasa disfuncional. El grado de retención y citotoxicidad en el retículo endoplasmático y la degradación del proteosoma se piensa que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad asociada a la proteína.

Esta acumulación sugiere una disminución en la efectividad del sistema ubiquitina-proteosoma para degradar proteínas anómalamente acumuladas, incluyendo la α -syn, lo que provocaría estrés en el retículo endoplasmático, desencadenaría la respuesta celular denominada “respuesta a proteínas no plegadas” (sus siglas en inglés, UPR), para terminar con la apoptosis celular.

Se piensa que el estrés del RE desempeña un papel crucial en la patología celular de las neuronas dopaminérgicas y que estos mecanismos de degradación se vuelven más ineficientes con la edad, con un descenso en la funcionalidad y en el número de lisosomas.

1.1.2.9. Interacción directa entre la glucocerebrosidasa y la α -syn

Recientemente se ha descrito que la glucocerebrosidasa es un componente importante en las inclusiones patológicas de α -syn. Parece ser que la α -syn unida a la membrana interactúa con la glucocerebrosidasa formando un complejo que inhibe la actividad hidrolasa de la glucocerebrosidasa. Esta interacción ocurre principalmente a condiciones lisosomales de pH 5,5, pero sin relevancia a pH 7,4. La saposina C parece proteger la actividad de la glucocerebrosidasa, asociándose a ella e impidiendo que se una a la α -syn.

1.1.2.10. La glucocerebrosidasa afecta a la transferencia de α -syn entre células (transmisión de priones)

Diversos estudios han demostrado que los agregados de α -syn pueden comportarse patológicamente como proteínas priones, ser transferidas a través de exocitosis y subsiguiente endocitosis entre células vecinas. La depleción de glucocerebrosidasa incrementaría la liberación de α -syn. La α -syn extracelular tiene propiedades neurotóxicas, aumenta la acumulación de esta proteína en las células vecinas y contribuye así a la formación de inclusiones semejantes a los cuerpos de Lewy.

Otros factores patológicos pueden ayudar a determinar si existe un *feedback* positivo en estos mecanismos homeostáticos celulares hasta alcanzar niveles tóxicos de α -syn para debutar la enfermedad. Podría ser que la glucocerebrosidasa contribuyera a la patología de la sinucleopatía, solo en presencia de otros factores, como la edad.

1.2. Epilépsias mioclónicas

La asociación entre la EG y las epilepsias mioclónicas se da en un subgrupo de pacientes con EG de tipo 3, que desarrollan una epilepsia mioclónica progresiva, con movimientos oculares sacádicos horizontales. La falta de un genotipo compartido para estos pacientes sugiere la existencia de otros factores modificadores que contribuyen a este fenotipo raro (11).

Las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) son enfermedades neurodegenerativas, de clínica y genética heterogéneas, y están definidas por una combinación de mioclonías de acción, ataques epilépticos y un progresivo declive neurológico (12). Se consideran una de las formas de epilepsia más invalidantes.

La mayoría de las EMP son hereditarias con carácter recesivo y se clasifican en dos grupos, en función de si están relacionadas o no con enfermedades de depósito lisosomales (EDL) (13). Su diagnóstico es complejo dada su gran heterogeneidad, clínica y genética, y el solapamiento de su sintomatología con el de otras epilepsias y enfermedades neurodegenerativas (14). De hecho, el diagnóstico molecular de un gran número de EMP permanece sin esclarecer.

En la tabla II se detallan los genes implicados en las distintas EMP y se dividen en función de su relación con EDL.

– Tabla II –
Genes implicados en EMP

Gen	Proteína	Herencia	Mutaciones	Enfermedad
Relacionadas con EDL				
<i>CSTB</i> MIM601145	Cistatina B	Recesiva	13 mutaciones Expansión 12 nucleóticos más común	Unverticht-Lundborg MIM 254800
<i>PRICKLE1</i> MIM612437	Prickle- like 1	Recesiva	12 mutaciones	Unverticht-Lundborg
<i>PPT1</i> MIM600722	PPT-1	Recesiva	69 mutaciones p.R151X más común	Lipofuscinosis ceroid neuronal
<i>TPP1</i> MIM607998	POT-1	Recesiva	107 mutaciones p.R208X más común	Lipofuscinosis ceroid neuronal
<i>CTSD</i> MIM116840	Catepsina D	Recesiva	12 mutaciones	Lipofuscinosis ceroid neuronal
<i>CTSF</i> MIM603539	Catepsina F	Recesiva		Lipofuscinosis ceroid neuronal

(Continúa en la página siguiente)

- Tabla II -
Genes implicados en EMP (continuación)

Gen	Proteína	Herencia	Mutaciones	Enfermedad
Relacionadas con EDL				
<i>CLN5</i> MIM608102	CLN5	Recesiva	42 mutaciones	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>GRN</i> MIM614706	Granulina	Recesiva	152 mutaciones	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>DNAJC5</i> MIM611203	CSP	Dominante	L115R	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>HEXB</i> MIM606873	Hexosaminidasa subunidad B	Recesiva	89 mutaciones	Sandhoff MIM268800
<i>KCTD7</i> MIM611725	KCTD7	Recesiva	R99X	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>CLN3</i> MIM607042	CLN3	Recesiva	59 mutaciones c.461-280_677+382del966 (más común)	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>CLN6</i> MIM606725	CLN6	Recesiva	68 mutaciones	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>MFSD8</i> MIM611124	CLN7	Recesiva	37 mutaciones	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>CLN8</i> MIM607837	CLN8	Recesiva	30 mutaciones	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<i>ATP13A2</i> MIM610513	ATP13A2	Recesiva	31 mutaciones	Lipofuscinosis ceroides neuronal Sd. Kufor-Rakeb (MIM606693)
<i>NPC1</i> MIM607623	NPC1	Recesiva	390 mutaciones	Niemann Pick tipo C MIM257220
<i>NPC2</i> MIM601015	NPC2	Recesiva	23 mutaciones	Niemann Pick tipo C
<i>HEXA</i> 606869	Hexosaminidasa subunidad A	Recesiva	180 mutaciones c.1274_1277dupTATC, c.1421+1c>g, c.1073+1g>a, p.G269S, p.R247W, p.R249W más frecuentes	Tay-Sachs MIM272800
<i>GM2A</i> MIM613109	GM2-AP	Recesiva	9 mutaciones	Gangliosidosis GM2 variante AB MIM272750
<i>NEU-1</i> MIM608272	NEURL1	Recesiva	56 mutaciones	Sialidosis MIM256550

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla II –
Genes implicados en EMP (continuación)

Gen	Proteína	Herencia	Mutaciones	Enfermedad
No relacionadas con EDL				
<i>EPM2A</i> MIM607566	Laforina	Dominante	74 mutaciones	Lafora MIM254780
<i>NHLRC1</i> 608072	Malina	Dominante	67 mutaciones Predominio de P69A	Lafora
<i>SCARB2</i> MIM602257	LIMP2	Recesiva	22 mutaciones	Síndrome de fallo renal mioclónico de acción (MIM254900)
<i>PRICKLE2</i> MIM613832	Prickle-like 2	Recesiva	5 mutaciones	EMP5 MIM613832
<i>GOSR2</i> MIM614018	Membrina	Recesiva	G144W asociada a EP R67L asociada a HTA	EMP6 MIM614018
<i>ATNI</i> MIM607462	Atrofin 1	Recesiva	Expansión inestable de repeticiones CAG	Atrofia dentato-rubro- pálido-luisiana MIM125370
<i>ATNI</i> MIM607462	Timidina quinasa 2	Recesiva	8344A > G más frecuente	Epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MIM545000)
<i>POLG</i> MIM174763	Polimerasa γ mitocondrial	Recesiva	2243G > C	Epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas
<i>KCNC1</i> MIM176258	NGK2	Recesiva	R320H	Epilepsia por canal de potasio MIM616187

2. MUTACIONES EN *GBA*/ASOCIADAS A ENFERMEDAD NEURONOPÁTICA

Como se ha comentado en capítulos anteriores, la EG es una enfermedad autosómica recesiva, asociada a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA1*). Este gen se localiza en la región cromosómica 1q21, tiene un tamaño de 7.6Kb y consta de 11 exones y 10 intrones. A 16 Kb corriente abajo del gen *GBA1*, existe una estructura génica que presenta una homología del 96 % con el gen funcional, el seudogén de *GBA1* (*PGBA1*). La presencia de este es importante, ya que algunas de las mutaciones descritas en la EG se asocian a la recombinación entre ambas estructuras génicas (2,15).

Hasta la actualidad se han descrito más de 400 mutaciones, incluyendo mutaciones puntuales, inserciones, deleciones, alteraciones del marco de lectura, alteraciones de *splicing* y recombinaciones con el seudogén (16).

Las mutaciones más comunes en EG, *c.1226A > G (N370S)* y *c.1448T > C (L444P)*, representan al 60-75 % de las causas de EG a nivel mundial. No obstante, la frecuencia con la que aparecen las mutaciones difiere según la población a estudio, por ejemplo en población judía ashkenazí son más frecuentes *N370S*, *L444P*, *c.84insG* e *IVS2 + 1g > a (1)*, mientras en población caucásica predominan *N370S*, *L444P*, *RecNciI*, *RecTL*, *D409* e *IVS2 + 1a > g*.

La mayoría de los cribados mutacionales que se hacen en cohortes con EG son dirigidos, es decir, se evalúa una serie de mutaciones, las más frecuentes, sin llevar a cabo un análisis masivo de mutaciones o una secuenciación completa del gen. Dadas estas limitaciones, existen algunas generalizaciones observadas en los estudios que se pueden considerar con respecto a las correlaciones genotipo-fenotipo:

- La homocigosis para la mutación *L444P* está generalmente, pero no siempre, asociada con formas neuronopáticas.
- La mutación *L444P* es la mutación más frecuente identificada en pacientes con un fenotipo intermedio.
- La combinación de un alelo con la mutación *L444P* y otra mutación con un alelo nulo o grave parece estar asociada a la forma neurológica más grave, la EG de tipo 2.
- La letalidad perinatal debido a *hydrops fetalis* resulta frecuentemente de la homocigosis para un alelo nulo o de recombinación.
- Ningún paciente con EG de tipo 2 es portador de la mutación *N370S*, comúnmente esta mutación se encuentra asociada a la EG de tipo 1.

En referencia a España, 47 casos neurológicos están recogidos en el Registro Español de la EG e indican que la mutación más frecuente es la *L444P* (38,3 % del total de alelos mutados); seguida por la mutación *D409H* (18,1 % de los alelos) y el doble mutante [*D409H*; *L444P*] (12,8 % de los alelos). El 17 % del total de los casos neurológicos de EG incluidos en el Registro Español son homocigotos para la mutación *L444P*.

La mutación *D409H* en forma homocigota provoca un fenotipo característico, conocido como EG de tipo 3C, con alta prevalencia en población Mediterránea (3), que se asocia con afectación visceral poco agresiva, calcificación de las válvulas cardíacas y de la aorta, arteriopatías coronarias e hidrocefalia (2).

Entre los genotipos asociados con EG de tipo 3 existen mutaciones catalogadas como leves (*N188S*, *V394R* y *G377S*).

Las mutaciones en *GBA1*, además de ser las responsables de la EG, se asocian a otras enfermedades neuronopáticas, como la enfermedad de Parkinson o las EMP.

Las mutaciones en *GBA1* asociadas a EP son múltiples. Su efecto en el riesgo de padecer EP varía: mutaciones nulas/graves (ejemplo: *L444P*) tienen mayor riesgo (OR: 10-21), mutaciones suaves (ejemplo: *N370S*) confieren un riesgo intermedio (OR: 3-5) y, polimorfismos, como la variante *E326K*, riesgos más bajos (OR: 1-7). Cabe destacar la asociación de variantes como *E326K* (rs2230288) o *T369M*, consideradas polimorfismos, no causales del desarrollo de EG en homocigosidad, pero asociadas a predisposición a padecer EP (17). En la tabla III se muestran las mutaciones en el gen *GBA1* asociadas al desarrollo de EP según estudios recientes.

– Tabla III –

Mutaciones en el gen *GBA1* asociadas al desarrollo de EP según estudios recientes

Autor	Población estudiada	Mutaciones analizadas	Mutaciones encontradas	Portadores de mutaciones en <i>GBA1</i> (%)	
				Pacientes EP	Controles
FEETEG (experiencia actual del grupo)	Española	Exones completos	c.(-203)a > g, E326K, T369M, L444P	6,3 %	3,7 %
Alcalay y cols., 2015	Norteamericana	Exones completos	K(-27)R, R44C, c.84insG, IVS2 + 1a >g, G241R, V294M, E326K, T369M, N370S, N392S, L419P, L444P, A459P, R496H	15,90 %	5,20 %
Gan-Or y cols., 2015	Judía Askenazí	c.84insG, IVS2 + 1g > a, N370S, V394L, D409H, L444P, R496H, RecTL		19,20 %	6,40 %
Mata y cols., 2015	Norteamericana	Exones completos	K(-27)R, R(-32)T, P(-28)S, R44C, IVS2 + 1g > a, c.84insG, S125N, T134P, D140H, R163X, N188S, G193E, S196P, G202R, F216Y, 914delC, S271G, F316I, E326K, G344S, R359X, T369M, N370S, Rec3, D409H, D443N, L444P, RecNciI, Rec L444P+V460V, V460M, V460L, R463C, S488T, R496H, R626H	12,93 %	

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla III –

Mutaciones en el gen *GBA1* asociadas al desarrollo de EP según estudios recientes (continuación)

Autor	Población estudiada	Mutaciones analizadas	Mutaciones encontradas	Portadores de mutaciones en <i>GBA1</i> (%)	
				Pacientes EP	Controles
Oeda y cols., 2015	Japonesa	Exones completos	I(-20)V, Y11H, R120W, RecNciI, L336L, D380N, A384D, D409H, L444P, K466K, I489V	24,19 %	11,90 %
Asselta y cols., 2014		Exones 9-10	IVS10 + 1g > t, N370S, D443N, L444P	4,56 %	0,90 %
Kumar y cols., 2013	Serbia	Exones 8-11	H255Q, N370S, D380V, N392S, D409H, L444P, A459P, V460V, R463C, RecNciI,	5,80 %	1,40 %
Choi y cols., 2012	Coreana	Exones completos	I(-20)V, R163Q, N188S, P201H, R257Q, L268L, R277C, F347L, L444P, K466K	3,20 %	0,00 %
Emelyanov y cols., 2012	Rusa	N370S, L444P		2,70 %	0,40 %
Guimaraes y cols., 2012	Brasileña	N370S, L444P		3,70 %	0,00 %
Seto-Salvia y cols., 2012	Española	Exones completos	M123T, L144V, G202R, I260T, T369M, N370S, W393R, D409H, L444P, RecNciI, S488T	9,80 %	0,50 %
Wang y cols., 2012	China	R120W, N370S, L444,		3,40 %	0,30 %
Huang y cols., 2011	Taiwanesa	R120W, L174P, D409H, L444P, Q497R		3,70 %	0,30 %
Moraitou y cols., 2011	Griega	Y108C, R120W, IVS6-2a > g, H255Q, N370S, D409H, IVS10-1g > a, L444P		10,20 %	3,40 %
Mao y cols., 2010	China	L444P		3,20 %	0,20 %
Sun y cols., 2010	China	L444P		2,70 %	0,00 %

El tipo de mutación podría afectar a la edad de inicio: pacientes portadores de mutaciones graves presentan una media de edad de inicio dos años menor que aquellos que tienen mutaciones suaves. Por este motivo está a debate si el gen *GBA1* debe considerarse gen causal dominante de EP o gen que confiere mayor susceptibilidad de padecer EP. Bajo un modelo autosómico dominante, se ha estimado que la penetrancia del gen *GBA1* es de 7,6 % a los 50 años, 13,7 % a los 60 años, 21,4 % a los 70 años y 29,7 % a los 80 años.

Los genotipos de los afectados de EG con EMP difieren significativamente de aquellos que manifiestan parálisis de la mirada supranuclear horizontal sin mioclonía. Los primeros presentan, principalmente, tres mutaciones en el gen *GBA1* –*V394L*, *N188S* y *G377S*– difiriendo de las mutaciones típicas de las formas neurológicas. La asociación de estas mutaciones con el desarrollo de EMP no es concluyente, pero cualquier portador de cualquiera de ellas, sin *N370S*, debería ser cuidadosamente evaluado para el desarrollo de EMP. Se desconoce el mecanismo por el que mutaciones en *GBA1* podrían afectar al desarrollo de EMP, pero podría relacionarse con que el acúmulo de sustrato en los lisosomas provoca alteraciones en la apoptosis y provoca la muerte neuronal.

3. REGULADORES DE *GBA1/YO* LA EXPRESIÓN DE GLUCOCEREBROSIDASA Y SUS IMPLICACIONES

La alta variabilidad fenotípica clínica, la falta de uniformidad en el genotipo y la limitada correlación entre genotipo y fenotipo sugieren la contribución de otros factores modificadores asociados a las formas neuropáticas de la enfermedad que pueden interactuar con los alelos causales de la enfermedad e influir en la expresión fenotípica.

Se han propuesto varios factores genéticos modificadores potenciales para la EG.

3.1. *SCARB2*(LIMP-2)

El gen *SCARB2* (MIM602257) se localiza en 4q21.1 y está formado por 12 exones. Codifica para una proteína transmembrana (LIMP-2), crucial para el transporte de la glucoerebrosidasa al lisosoma. Se trata de una proteína de 478 aminoácidos perteneciente a la familia CD36 de proteínas receptoras tipo *scavenger*. Desempeña un papel importante en la biogénesis, mantenimiento y reorganización de los lisosomas y endosomas tardíos.

La mutación E471G en heterocigosidad en el gen *SCARB2* ha sido descrita como variante modificadora de la EG. En estudios preliminares con bajo tamaño muestral se ha encontrado una asociación del polimorfismo rs6825004 y del haplotipo *GCGGT* (rs6824953, rs6825004, rs4241591, rs9991821 y rs17234715) con una mayor incidencia de EP. Este resultado ha sido reforzada al identificar una nueva asociación entre EP y otro polimorfismo, rs6812193, localizado corriente arriba del gen *SCARB2*, en el *locus* compartido con *FAM47E* (18), que se encuentra localizado muy cerca del gen *SCARB2*.

3.2. *PSAP* (saposina C): un activador de la glucocerebrosidasa

La saposina C es la enzima activadora de la glucocerebrosidasa y es esencial en la hidrólisis del glucocerebrósido. Las saposinas son un conjunto de cuatro pequeñas glicoproteínas, denominadas saposinas A-D, que actúan como activadores enzimáticos en múltiples pasos de la degradación de los esfingolípidos lisosomales. Estas glicoproteínas son generadas en el endosoma por proteólisis, mediada por la catepsina D, de una proteína precursora de 73 KDa, la prosaposina. Las saposinas resultantes consisten en proteínas de aproximadamente 80 aminoácidos, con 6 residuos de cisteína localizados similarmente en todas ellas. Estos residuos de cisteína forman puentes disulfuro que confieren estabilidad térmica y una estructura terciaria característica (19).

La prosaposina está codificada por el gen *PSAP* (MIM176801) de 17 Kb, localizado en el cromosoma 10q21 y contiene 15 exones y 14 intrones. La prosaposina consta de 524 aminoácidos, incluyendo los cuatro dominios de saposina, un péptido señal de 16 residuos y cinco secuencias polipeptídicas que separan los dominios saposina.

Una función adicional de la saposina C es la protección de la glucocerebrosidasa contra la rotura proteolítica.

La deficiencia de saposina C es una causa extremadamente rara de EG, con actividad glucocerebrosidasa normal, descrita en menos de 10 casos en todo el mundo. Mientras que los pacientes con deficiencia de prosaposina tienen un fenotipo semejante a la EG de tipo 2, la presencia de mutaciones en saposina C da lugar a fenotipos similares a EG de tipo 1 y de tipo 3, observándose que los pacientes con mutaciones en los residuos cisteína presentan un fenotipo clínico similar a los pacientes EG de tipo 3, mientras que el fenotipo de los pacientes con otras mutaciones en esta proteína se asemeja a la EG de tipo 1.

La mutación más frecuente en el gen *GBA1* –la mutación *N370S*– causa una sustitución de aminoácidos que limita la capacidad de la enzima mutante para interactuar con la saposina C.

3.3. *TFEB*: un factor de transcripción para el gen *GBA1*

La mayoría de los genes implicados en la función y biogénesis lisosomal son parte de una red de expresión y regulación lisosomal coordinada. La expresión de los genes de esta red está regulada positivamente por el factor de transcripción *zipper leucina hélice-loop-hélice* de EB (*TFEB*), que une al motivo GTCACGTGAC con su región promotora. El factor de transcripción EB (*TFEB*) pertenece a la subfamilia de MiT/TFE de factores de transcripción *hélice-loop-hélice*. Las dianas de *TFEB* comparten un motivo regulatorio común en sus regiones promotoras, denominadas

“elemento de regulación y expresión lisosomal coordinada” (sus siglas en inglés, CLEAR) (GTCACGTGAC).

Se ha descrito que TFEB es parte de una ruta de señalización por la que los lisosomas se autorregulan. Esta regulación la ejecuta a través de su unión con el elemento CLEAR (regulación y expresión lisosomal coordinada) en los promotores de los genes responsables de la autofagia lisosomal. En la superficie del lisosoma, TFEB interactúa con mTOR, que lo fosforila en múltiples residuos de serina, previniendo la translocación de TFEB al núcleo. Si TFEB no está fosforilado se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de genes de la red de regulación y expresión lisosomal coordinada, provocando un fenómeno de retroalimentación de autorregulación de su propia expresión.

La función de TFEB está ligada al aclaramiento de las proteínas por los lisosomas y así, favorecer la neuroprotección.

TEFB es un factor de transcripción para el gen *GBA1*. Un estudio de la zona promotora y regiones reguladoras *GBA1* reveló que diferentes mutaciones en los sitios de unión conservados de TEFB resultaba en una variabilidad en los niveles de expresión de la glucocerebrosidasa, y potencialmente contribuía a la diversidad fenotípica observada en EG. TFEB es un nuevo regulador de la proteostasis lisosomal y podría ser considerado como posible diana terapéutica para rescatar la homeostasis enzimática en las enfermedades de almacenamiento lisosomal (20).

3.4. *CLN8*: un gen modificador de la expresión de la glucocerebrosidasa

Estudios de asociación del alelo A de la variante SNP rs1986414 en el gen *CLN8* (MIM607837) muestran una OR de 3,72 con la enfermedad EG moderada/grave, principalmente con la afectación visceral, indicando que la sobreexpresión de este gen puede proteger contra la EG de tipo 1 grave (21).

Estudios predictivos muestran que el gen *CLN8* codifica a una proteína transmembrana de 286 aminoácidos, que contiene en el extremo C-terminal una señal de direccionamiento al retículo endoplasmático. Esta proteína presenta una mayor expresión en el hígado y bazo, con respecto al cerebro, y se ha especulado que podría desempeñar un papel importante en el tráfico de esfingolípidos y en la síntesis de ceramida en todos los tipos celulares. Las mutaciones de pérdida de función en el gen *CLN8* causan lipofuscinosis ceroide neuronal.

Otros genes modificadores que se han sugerido como modificadores de la expresión de la glucocerebrosidasa son *ADAM12*, cuya función se relaciona con la interacción célula-célula y *ANGPT4*, proteína relacionada con la angiogénesis.

PUNTOS CLAVE

- Existen evidencias demostradas que demuestran la relación existente entre la EG y sinucleinopatías, como EP o DCL, así como su asociación con algunas EMP.
- Esta relación parece mostrar una etiología multifactorial y una de las causas principales es el acúmulo excesivo de proteínas mal plegadas y el déficit funcional de sus sistemas de degradación.
- Existe una correlación positiva entre la gravedad de las mutaciones en el gen *GBA1* y la gravedad de la afectación neurológica en la EP. Incluso se han descrito alteraciones polimórficas del gen de *GBA* que se asocian a enfermedades neurológicas.
- Diversos genes influyen en la expresividad del fenotipo de la EG, de modo que pacientes con el mismo genotipo en *GBA1* pueden mostrar diferentes fenotipos clínicos.

RECOMENDACIONES

- Deben realizarse más estudios, con mayor número de casos, para definir la relación existente entre la EG neurológica y otras patologías concomitantes que se han observado en pacientes con EG y comprender así los mecanismos moleculares implicados.
- En los pacientes con EG y otras manifestaciones deben estudiarse detalladamente otros genes, aparte del gen *GBA1*, como posiblemente relacionados con ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:1219-26.
2. Mistry PK, Belmatoug N, vom Dahl S, Giugliani R. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90Supl 1:S6-11.
3. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:37-50.
4. Mignot C, Gelot A, de Villermeur TB. Gaucher disease. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1709-15.
5. Sardi SP, Cheng SH, Shihabuddin LS. Gaucher-related synucleinopathies: The examination of sporadic neurodegeneration from a rare (disease) angle. *Prog Neurobiol.* 2015;125:47-62.
6. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain.* 2014;137:1304-22.
7. Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM, Kolodny E, Sathe S, Gwosdow AR, et al. The incidence of parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: Data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;79:95-102.

8. Campbell TN, Choy FYM. Gaucher disease and the synucleinopathies: refining the relationship. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;31:7-12.
9. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6:46.
10. Kumaran R, Cookson MR. Pathways to parkinsonism redux: convergent pathobiological mechanisms in genetics of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24:R32-R44.
11. Malek N, Stewart W, Greene J. The progressive myoclonic epilepsies. *Pract Neurol.* 2015;15:164-71.
12. Kälviänen R. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Semin Neurol.* 2015;35:293-9.
13. Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, Maniassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia.* 2009;50(Supl 5):29-36.
14. Giraldo P, Capablo JL, Pocovi M. Neuronopathic forms in subjects with mutations in GBA1 gene. In: Plaseska-Karanfiska D, editor. *Human Genetic Disease. 1a ed.* InTech; 2011. p. 91-108.
15. Beavan MS, Schapira AHV. Glucocerebrosidase mutations and the pathogenesis of Parkinson disease. *Ann Med.* 2013;45:511-3.
16. The human gene mutation database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Internet] c2015. [consultado el 30 de noviembre de 2015]. Disponible en: www.hgmd.cf.ac.uk
17. Gan-Or Z, Amshalom I, Kilarski LL, Bar-Shira A, Gana-Weisz M, Mirelman A, et al. Differential effects of severe vs mild GBA mutations on Parkinson disease. *Neurology.* 2015;84:880-7.
18. Mickelakakis H, Xiromerisiou G, Dardiotis E, Bozi M, Vassilatis D, Kountra PM, et al. Evidence of an association between the scavenger receptor class B member 2 gene and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:400.
19. Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Gen Metab.* 2012;106:257-63.
20. Awad O, Sarkar C, Panicker LM, Miller D, Zeng X, Sgambato JA, et al. Altered TFEB-mediated lysosomal biogenesis in Gaucher disease iPSC-derived neuronal cells. *Hum Mol Genet.* 2015;24:5775-88.
21. Zhang CK, Stein PB, Liu J, Pastores GM, Wang Z, Yang R, et al. Genome-wide association study of N370S homozygous Gaucher disease reveals the candidacy of CLN8 gene as a genetic modifier contributing to extreme phenotypic variation. *Am J Hematol.* 2012;87:377-83.

8

CAPÍTULO

AFECCIÓN NEUROLÓGICA EXTRAPIRAMIDAL EN LOS SUJETOS CON MUTACIONES EN EL GEN DE LA GLUCOCEREBROSIDASA (GBA1)

José Luis Capablo Liesa, Raquel Alarcia Alejos y José Antonio Crespo Burillo

La enfermedad de Parkinson (EP) es la enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia en la población general es del 0,3 %, en las personas mayores de 65 años se presenta entre el 1 % y el 2 % y asciende al 4 % a partir de los 85 años (1).

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

James Parkinson, en 1817, describió la enfermedad por primera vez tras observar a seis pacientes con los síntomas típicos y la denominó “parálisis agitante”. Es un trastorno neurodegenerativo que afecta a las neuronas ubicadas en la sustancia negra del mesencéfalo y que se encargan de producir dopamina. También se ha visto que hay otros neurotransmisores implicados, como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina, lo que nos va a explicar otros síntomas no motores de la enfermedad.

La EP afecta más a los hombres que a las mujeres y la edad media de inicio de la enfermedad es en la sexta década de la vida, aunque el 20 % de los casos es diagnosticado antes de los 50 años. Su curso suele ser gradual y de inicio unilateral, aunque la clínica y la progresión son muy variables entre los individuos afectados. La mortalidad en la EP está incrementada 2,22 veces con respecto a la población general (2).

La EP se caracteriza por la presencia de síntomas motores y síntomas no motores, aunque en cada paciente su aparición variará tanto en el momento de su instauración

como en su intensidad. Los síntomas típicos que definen la enfermedad son el temblor, la bradicinesia, la rigidez y la inestabilidad postural.

El temblor suele ser el primer síntoma de la enfermedad en el 70 % de los afectados y se caracteriza por ser de reposo. Su inicio suele ser en una mano o en un pie, aunque puede comenzar a cualquier nivel. Desaparece al realizar una actividad y aumenta con el estrés. No todos los pacientes con EP desarrollan temblor.

La bradicinesia es el síntoma fundamental para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos, y se define como la lentitud para realizar un movimiento, con reducción progresiva de la amplitud y velocidad de los movimientos repetitivos. Clínicamente se manifiesta como hipomimia, hipofonía, micrografía, pérdida de destreza manual, disminución o pérdida de braceo al caminar. La marcha se realiza a pasos cortos, arrastrando los pies y en los casos más extremos se llega a la pérdida del movimiento automático.

La rigidez se caracteriza por un aumento de la resistencia al movimiento pasivo, y contribuye a la reducción de la amplitud de los movimientos. Clínicamente suele manifestarse con dolor

La alteración del equilibrio y la inestabilidad postural van apareciendo a medida que la enfermedad avanza. El paciente presenta una flexión anterior y lateral del tronco que favorece el desequilibrio, el riesgo de caída y dificulta los giros o la propulsión al caminar.

Los síntomas no motores son una parte importante de la enfermedad:

- Los trastornos del sueño son los más frecuentes. Hasta un tercio de los pacientes de EP padecen insomnio y de forma frecuente trastornos del sueño REM (sueños muy vívidos, mioclonias, conductas motoras anormales), somnolencia diurna o alteración del ciclo vigilia-sueño.
- Pueden presentar lentitud de pensamiento, cambios en su razonamiento y, en algunos casos, deterioro cognitivo de sus funciones ejecutivas más que de la memoria.
- Trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad o apatía coexisten con alucinaciones, ideas delirantes, trastornos del control de impulsos o estereotipias. Algunos de estos síntomas pueden estar en relación con el tratamiento dopamínico de la enfermedad.
- Otros síntomas frecuentes son la anosmia, el estreñimiento, la hipotensión ortostática, la disfunción sexual o urinaria, el aumento de la sudoración o la dermatitis seborreica.

La EP se considera una enfermedad neurodegenerativa compleja con una etiología multifactorial que incluye el envejecimiento cerebral, varios genes de susceptibilidad

y factores de riesgo ambientales. La prevalencia aumenta claramente con la edad. Las formas hereditarias se estiman entre el 5 % y el 10 % de los casos y productos tóxicos como pesticidas o el MPTP pueden producir síntomas parkinsonianos.

El diagnóstico de párkinson sigue siendo a día de hoy clínico, basado en los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson de Reino Unido. Se realiza basándose en la historia clínica, la exploración física y neurológica del paciente y la combinación de determinados síntomas con la ausencia de otros. Se pueden realizar otras pruebas para excluir diagnósticos alternativos.

La clave patológica de la EP es la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Esta degeneración se acompaña de acumulación de inclusiones intracitoplasmáticas de proteína eosinofílica, conocidas como cuerpos y neuritas de Lewy, que consisten en acúmulos de α -sinucleína. La distribución de estos acúmulos se correlaciona bien con la progresión clínica de la enfermedad. Las enfermedades provocadas por el acúmulo de α -sinucleína se conocen como “sinucleinopatías” e incluyen la EP, la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), la atrofia multisistémica y la disautonomía primaria.

La α -sinucleína se expresa particularmente en la región presináptica y su función parece estar relacionada con la regulación del agrupamiento de las vesículas sinápticas y la liberación de los neurotransmisores. Bajo condiciones patológicas la homeostasis de la α -sinucleína puede estar alterada, lo que conduce a la formación de agregados insolubles potencialmente tóxicos. Existe también la sugestión de una transmisión célula a célula de la proteína patológica, similar a la observada en las enfermedades priónicas (3).

2. ENFERMEDAD DE GAUCHER (EG) COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA EP

Las mutaciones en homocigosis o en heterocigosis de la EG son el más común de los factores de riesgo genético para las sinucleopatías y fue un hallazgo inesperado durante los estudios clínicos de la EG. Esta relación había quedado oscurecida previamente por la abundante cantidad de mutaciones infrecuentes de EG que no se investigaban hasta la utilización de los estudios de genoma completo (4).

Se ha podido demostrar la asociación epidemiológica entre el hecho de ser portador de una mutación en heterocigosis de la β -glucocerebrosidasa y la presentación de una EP o una demencia de cuerpos de Lewy. Esta asociación, inicialmente descrita en pacientes parkinsonianos de etnia ashkenazí, se ha identificado también en otras razas. Hay estudios familiares que revelan una mayor frecuencia de síntomas parkinsonianos entre los familiares de pacientes con EG, que son portadores obligados o confirmados de la mutación de β -glucocerebrosidasa, y en muestras de cerebros de casos de EP confirmados por autopsia. En un estudio internacional colaborativo,

realizado en 16 países, con 5.961 pacientes con EP de todas las etnias comparados con 4.898 controles, se ha estimado una *odds ratio* para cualquier tipo de mutación β -glucocerebrosidasa de 5,43 (5-14).

Se estima que la mutación de *GBA1* en homocigosis aumenta el riesgo para EP en 20-30 veces y, al menos, el 7 % de los EP tienen mutaciones de *GBA1* (15,16). La penetrancia para EP de la mutación *GBA1* en los portadores heterocigotos se ha estimado en el 13,7 % a la edad de 60 años y del 29,7 % a los 80 años (17).

La frecuencia de estas mutaciones de *GBA1* varía entre poblaciones, lo que dificulta las comparaciones entre diferentes series de pacientes. Además, parece haber un efecto de dosis génica en esta asociación, de tal forma que las mutaciones graves de la *GBA1* tienen una *odd ratio* muy superior a las mutaciones leves (13,6 vs. 2,2) (18). Sin embargo, no todos los pacientes afectados de EG padecerán una EP, lo que sugiere que existen factores adicionales genéticos o ambientales con influencia en el riesgo de enfermedad.

3. CLÍNICA DE LA EP RELACIONADA CON LA EG

Las características de la EP son similares a las descritas para las formas de EP esporádicas, aunque la respuesta a L-dopa suele ser más inconsistente (19). En ocasiones se identifican anomalías de la mirada horizontal o mioclonías (20-21). En estos pacientes, la EG suele ser más grave que en los que no presentan EP (15).

Pocos estudios han investigado los datos clínicos de la EP con mutaciones de EG. En dichos estudios se observan peores rendimientos en las escalas de depresión, sueño, función cognitiva y olfacción. También los movimientos oculares estaban más frecuentemente alterados y existían peores puntuaciones en la escala unificada para la enfermedad de Parkinson (22-24). Los pacientes con EP que además asocian mutaciones de EG desarrollan demencia y psicosis significativamente antes que aquellos sin mutación con una OR de 8,3 para la demencia y 3,1 para la psicosis (25,26, 28,29). No existían diferencias en la aparición de *wearing-off* o discinesias entre los grupos.

Los portadores de mutaciones en *GBA1* en homocigosis o en heterocigosis compuesta, o los portadores de mutaciones graves, presentan un inicio de los síntomas de la EP más precoz que los heterocigotos o portadores de mutaciones más leves (18,27).

4. NEUROPATOLOGÍA

Además de la gliosis y/o pérdida neuronal descritas previamente en el tejido cerebral de los pacientes afectados de EG, los pacientes de EG que asocian EP presentan una amplia y difusa distribución hipocampal y neocortical de cuerpos de Lewy, más

extensa que los pacientes de EP sin mutaciones de EG. Este hecho sugeriría una mayor asociación en estas enfermedades del deterioro intelectual (30). Asimismo, se observa gliosis y depleción neuronal preferentemente en la región hipocampal CA2-4 y también en la sustancia negra. La presencia de inclusiones de α -sinucleína en estas regiones se correlaciona con patrones de inmunotinción para la enzima glucocerebrosidasa, lo que sugiere la posibilidad de un mecanismo fisiopatológico común (31).

5. GLUCOCEREBROSIDASA Y SINUCLEOPATÍAS

Aunque el mecanismo continúa siendo desconocido, tanto la pérdida de función de la *GBAI* mutada como su posible ganancia de función, resultante de la mutación del gen, pueden interferir en el procesamiento de la α -sinucleína. Ambas hipótesis no son mutuamente excluyentes, aunque la ganancia de función ha sido difícil de demostrar hasta ahora, por la dificultad de aislarla de la interferencia provocada por la disminución de la actividad enzimática.

GBAI es transportada a través del retículo endoplásmico hasta el lisosoma unida a la proteína transportadora LIMP-2. Esta proteína es crítica para la actividad de la *GBAI* y para el aclaramiento de la α -sinucleína. Los hallazgos bioquímicos sugieren que la depleción de LIMP-2 en el cerebro resulta en la acumulación de formas solubles e insolubles de α -sinucleína; este incremento es probablemente debido al déficit de *GBAI* (32). Asimismo, LIMP-2 ha sido identificada como un modificador para la presentación de EG (33).

Una vez en el lisosoma, la *GBA1* requiere la activación por otra molécula, la saposina C antes de poder ejercer su función. La saposina C es un activador esencial de la *GBAI* y su déficit causa EG (34).

En cultivos de células la homeostasis de α -sinucleína se ve afectada por la reducción farmacológica de la actividad de *GBAI* (35), disminuyendo el acúmulo celular de α -sinucleína al aumentar la concentración de *GBAI* (36). La importancia de la actividad de la glucocerebrosidasa es reforzada por el hecho de que las mutaciones nulas de *GBAI* en humanos están asociadas con más frecuente aparición de sinucleopatías (14).

No se ha demostrado efecto de las mutaciones en *GBAI* en otras sinucleopatías como la atrofia multisistémica. El hecho de que el acúmulo de α -sinucleína se deposite en el citoplasma de los oligodendrocitos podría plantear un mecanismo diferente de interacción según el tipo de célula implicada (37).

Aunque todavía no es evidente cómo la mutación en *GBAI* impacta en la función lisosomal, es evidente que la pérdida de actividad de la enzima afecta a la vía autofago-lisosomal tanto en homocigotos como en heterocigotos (38,39).

Se ha descrito disfunción lisosomal provocada por el déficit de glucocerebrosidasa (40), así como alteraciones mitocondriales secundarias a alteración de la autofagia (41). Esta anormal función lisosomal es crítica para la disregulación de la homeostasis de la α -sinucleína que es degradada a través de la macroautofagia (42). De forma recíproca, el acúmulo de α -sinucleína aumentaría la disfunción lisosomal y alteraría la degradación del proteosoma.

Dos procesos de esta vía se encuentran afectados fundamentalmente en la EG:

- La autofagia de proteínas mal plegadas mediada por chaperonas con traslocación al lisosoma vía la proteína de membrana LAMP2A. En este caso, la α -sinucleína mal plegada llegaría a saturar la capacidad de transporte de LAMP2A y, secundariamente, inhibiría la degradación de proteínas, resultando en un atasco intracelular de alfa-sinucleína (31).
- La macroautofagia que degrada macromoléculas como proteínas, lípidos y organelas como mitocondrias.
- En la macroautofagia, en concreto, existen varios genes implicados que se han demostrado responsables de la aparición de algunas formas de la EP hereditaria:
 - Los genes *PINK1* y *PARK2* actúan manteniendo la funcionalidad de la mitocondria por participar en la degradación dependiente del lisosoma de las mitocondrias dañadas. Las mutaciones de ambos producen una EP de herencia recesiva y muy similar a la EP esporádica con respuesta parcial a la DOPA (43).
 - Las mutaciones del gen *ATP12A2* provoca una disfunción lisosomal general que incluye degradación reducida de los sustratos y disminución del aclaramiento de los autofagosomas. Provoca el síndrome de Kufor-Rakeb de herencia recesiva, caracterizado por parkinsonismo juvenil, síndrome piramidal y demencia (44).
 - El gen *VPS35* está implicado en la formación de autofagosomas y cuando está mutado impide la degradación lisosomal de la α -sinucleína y exacerba la vulnerabilidad neuronal ante el estrés. Induce una enfermedad de Parkinson juvenil dominante similar a la EP esporádica (45).
 - No se conoce de forma precisa cómo actúa la dardarina, que es la proteína que codifica el gen *LRRK2*, pero provoca una alteración de la autofagia y del tráfico vesicular. Las mutaciones del gen *LRRK2* provocan una enfermedad de Parkinson asociada a distonía, amiotrofia y demencia (46).

Por otro lado, el déficit de glucocerebrosidasa en la EG provoca aumento de glicolípidos en las neuronas del sistema nervioso central. El aumento de estos glicolípidos subcelulares puede afectar la función de estos acúmulos lipídicos interfiriendo el tráfico de proteínas y lípidos a su través (47). Se ha descrito que las alteraciones en la composición lipídica de la membrana pueden alterar la interacción entre los lípidos y la α -sinucleína (48) contribuyendo al inicio de la agregación de dicha proteína (49).

Otra hipótesis complementaria de las anteriores es la que deriva del característico mal plegamiento de la *GBA1* mutada. En condiciones fisiológicas las proteínas mal plegadas son reconocidas por el sistema de degradación asociado al retículo-endoplásmico (ERAD) y tras su ubiquitinación se produce la degradación proteosomal. La presencia persistente de *GBA1* mutada y mal plegada en el retículo endoplásmico (ER) puede provocar una situación de estrés del ER y activar una respuesta que puede desencadenar la apoptosis celular (50). Sin embargo, en modelos animales de EG en los que falta la expresión de *GBA1* en las neuronas, se observa también una dilatación del ER en etapas precoces de la enfermedad (51), lo que sugiere que la actividad de la *GBA1* es importante en la homeostasis del ER y que la alteración del ER puede depender de un efecto combinado de la presencia de la *GBA1* mal plegada y de la pérdida de su actividad enzimática.

Asimismo, la *GBA1* es un componente de las inclusiones de α -sinucleína de los cuerpos de Lewy, como se demuestra por métodos de inmunofluorescencia en tejido cerebral de pacientes de EP asociada a mutaciones de *GBA1* (31). Varios estudios *in vitro* y en animales demuestran una interacción entre la α -sinucleína y la *GBA1* que provoca una inhibición de su actividad hidrolasa. La *GBA1* mutada lleva a la acumulación de glucosilceramida en las neuronas que facilita la estabilización de oligómeros tóxicos de α -sinucleína. La α -sinucleína, a su vez, inhibe la *GBA1* en un *feed back* negativo que no afecta a otras proteínas citosólicas como la tau, huntingtina, ceramida ni esfingomielina. Esta interacción específica entre *GBA1* y α -sinucleína tiene un efecto aditivo que finalmente supera el umbral patogénico tolerado por la célula desencadenándose la apoptosis (35). Por otro lado, el activador de la *GBA1*, saposina C, protege la *GBA1* de esta inhibición al competir en la unión con la α -sinucleína (52). Los modelos animales de EG portadores de alteraciones genéticas en el precursor de saposina C presentan formas más agresivas de EG con intensa afectación neurológica y aumento de *GBA1* y α -sinucleína mal plegadas (53).

Se ha sugerido también que el déficit de *GBA1* puede favorecer la transmisión por exocitosis y subsecuente endocitosis entre células cercanas de α -sinucleína mal plegada que desencadenarían, similar a la transmisión de priones, la agregación de dicha proteína en la célula receptora y contribuiría a la propagación de la EP (40,54,55).

Además de la implicación de la glucocerebrosidasa en la fisiopatología de la EP en el paciente de EG, se han descrito otros factores implicados. Existen polimorfismos del gen *SCARB2*, que codifica la proteína transportadora de *GBA1* (Limp-2A) que están asociados con la aparición de EP y demencia de cuerpos de Lewy (56,57). Los modelos animales de EG portadores de alteraciones genéticas en el precursor de saposina C presentan formas más agresivas de EG con intensa afectación neurológica y aumento de *GBA1* y α -sinucleína mal plegadas (53).

Y por fin, la acumulación de α -sinucleína y la alteración de los lípidos de la membrana pueden provocar disfunción mitocondrial y neuroinflamación que potenciarían la lesión cerebral (48,58,59), de forma similar a cómo el depósito de glucosilceramida en los macrófagos favorece la producción de citocinas inflamatorias y la activación del inflammasoma, una multiproteína que activa la caspasa 1, contribuyendo a la orgánomegalia y la alteración ósea en la EG (58).

Por todo ello, se debería considerar la *GBA1* un elemento central dentro de la patogénesis de un subgrupo de sinucleopatías. En esta línea, se ha podido identificar un incremento de la oligomerización de α -sinucleína en plasma y hematíes de pacientes con mutaciones *GBA1* y EP (60), así como se ha asociado el aumento de los niveles de ceramida y glucosilceramida en plasma al aumento de prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes afectados de EP sin EG (61). Si estos resultados se confirmaran podrían tener un valor predictivo del riesgo de desarrollar una enfermedad de Parkinson.

En este momento la pregunta es ¿por qué algunos individuos con mutaciones en heterocigosis de EG desarrollan EP y otros no? En la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado que existe hasta un 30 % de diferencia en el aclaramiento de fragmentos amiloidogénicos de proteínas precursoras de amiloide como factor clave para distinguir sujetos con la enfermedad de los controles (62). En la asociación de EG y EP habría que suponer también que los pacientes de EG podrían sufrir, en función del tipo de *GBA1* mutada, variables combinaciones de ganancia de función tóxica y haploinsuficiencia, o una asociación de otros defectos enzimáticos incidiendo en la misma cadena metabólica que finalmente faciliten la aparentemente casual aparición de la enfermedad.

6. CONCLUSIÓN

Aunque la relación entre la EP y la EG parece sólida en todos los grupos étnicos estudiados, y los datos colocan la *GBA1* en el centro de la biología de la α -sinucleína, la fisiopatología mantiene numerosas incertidumbres. Actualmente se asume que la mutación en heterocigosis se comporta como un factor de riesgo, pero no se conoce si este efecto es aditivo o multiplicativo al pasar de heterocigosis a homocigosis. Tampoco se conoce el efecto de las diversas mutaciones sobre el cuadro clínico, que se suma a la difícil correlación genotipo-fenotipo que suele presentar la EG. Finalmente, en función de los conocimientos actuales, el tratamiento de ambas enfermedades en asociación se limita al tratamiento de cada enfermedad por separado. Sin embargo, las evidencias descritas, sustentan la hipótesis de que el aumento de la actividad de la *GBA1* podría no solo modificar el curso de la EG, sino que potencialmente actuaría sobre las sinucleopatías. Si se confirman las hipótesis de que el mal plegamiento de la β -glucocerebrosidasa mutada puede provocar la EP, queda abierta la posibilidad

de que la utilización de chaperonas para la EG podría detener la cascada metabólica que desencadena la EP. Desde este punto de vista, la identificación de aquellos pacientes en alto riesgo de padecer la EP por ser portadores de la mutación en *GBA1* puede llegar a ser crítico para futuros tratamientos.

PUNTOS CLAVE

- Las mutaciones en homocigosis o en heterocigosis de la EG son el más común de los factores de riesgo genético para la enfermedad de Parkinson (OR: 5,43).
- La presentación de EP entre los portadores de mutaciones de EG dependerá del tipo de mutación en *GBA1*, o de la asociación de otros defectos enzimáticos que incidan en la misma cadena metabólica y que faciliten la aparentemente casual aparición de la enfermedad.
- Las características de la EP son similares a las descritas para las formas esporádicas, aunque la respuesta a L-dopa suele ser más inconsistente y desarrollan demencia y psicosis significativamente antes que aquellos sin mutación EG asociada.
- Los pacientes de EG que asocian EP presentan una amplia y difusa distribución hipocámpal y neocortical de cuerpos de Lewy. Asimismo, se observa gliosis y depleción neuronal en la sustancia negra. La presencia de inclusiones de α -sinucleína en estas regiones se correlaciona con patrones de inmunotinción para la enzima glucocerebrosidasa.
- La *GBA1* es un elemento central dentro de la patogenésis de un subgrupo de la enfermedad de Parkinson y actúan en una gran variedad de mecanismos fisiopatológicos.

RECOMENDACIONES

- La identificación de pacientes con alto riesgo de padecer la EP por ser portadores de la mutación *GBA1* puede llegar a ser crítico para futuros tratamientos.
- Los pacientes afectados de EG deberían ser valorados de forma específica en la búsqueda de signos de EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schlossmacher M. α -synuclein and synucleinopathies. En: Growdon JH, Rossor MN, editors. The Dementias 2. Oxford: Butterworth Heinemann, Inc.; 2007. p. 186-215.
2. Xu J, Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. Acta Neurol Scand. 2014;129: 71-9.

- Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*. 2012;338: 949-53.
- Vacic V, Ozelius LJ, Clark LN, et al. Genome-wide mapping of IBD segments in an Ashkenazi PD cohort identifies associated haplotypes. *Hum Mol Genet*. 2014;1;23(17):4693-702.
- Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 2004;351:1972-7.
- Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, García-Rodríguez B, Latre P, Irun P. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and their relatives, it is just a coincidence? *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:781-7.
- Halperin A, Elstein D, Zimran A. Are symptoms of peripheral neuropathy more prevalent in patients with Gaucher disease? *Acta Neurol Scand*. 2007;115:275-8.
- Zimran A. Increased incidence of Parkinson disease among relatives of patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:426-8.
- Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewich D, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab*. 2001;73:313-21.
- Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carozzi M, Zorzon M, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology*. 2003;61:99-101.
- Várkonyi J, Rosenbaum H, Baumann N, MacKenzie JJ, Simon Z, Aharon-Peretz J, et al. Gaucher disease associated with parkinsonism: four further case reports, *Am J Med Genet*. 2003;116:348-51.
- Neudorfer O, Giladi N, Elstein D, Abrahamov A, Turezkite T, Aghai E, et al. Occurrence of Parkinson's syndrome in type I Gaucher disease. *QJM*. 1996;89:691.
- Eblan MJ, Walker JM, Sidransky E. The glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 2005;352:728-31.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361:1651-61.
- Bultron G, Kacena K, Pearson D, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):167-73.
- McNeill A, Duran R, Hughes DA, Mehta A, Schapira AHV. A clinical and family history study of Parkinson's disease in heterozygous glucocerebrosidase mutation carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):853-4.
- Anheim M, Elbaz A, Lesage S, et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology*. 2012;78(6):417-20.
- Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology* 2008;70:2277-83.
- Alonso-Cánovas A, Katschnig P, Tucci A, Carecchio M, Wood NW, Edwards M, et al. Atypical parkinsonism with apraxia and supranuclear gaze abnormalities in type 1 Gaucher disease. Expanding the spectrum: Case report literaturereview. *Mov Disord*. 2010;25:1506-9.
- Tayebi N, Walker J, Stubblefield B, Orvisky E, LaMarca ME, Wong K, et al. Gaucher disease with Parkinsonian manifestations: does glucocerebrosidase deficiency contribute to a vulnerability to Parkinsonism? *Mol Genet Metab*. 2003;79:104-9.
- Goker-Alpan O, López G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky. The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol*. 2008;65:1353-7.

22. Beavan M, McNeill A, Proukakis C, et al. Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a GBA mutation-positive cohort. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):201-8.
23. Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Behnke S, et al. Clinical characteristics related to worsening of motor function assessed by the Unified Parkinson's Disease Rating Scale in the elderly population. *J Neurol.* 2015 ;262(2):451-8.
24. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, et al. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Mov Disord.* 2015;30(3):407-11.
25. Barrett MJ, Shanker VL, Severt WL, et al. Cognitive and Antipsychotic Medication Use in Monoallelic GBA-Related Parkinson Disease. *JIMD Rep.* 2014;16:31-8.
26. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain.* 2013;136:392-9.
27. Alcalay, R.N., Dinur, T., Quinn, T., et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA Neurol.* 2014;71:752-7.
28. Asselta R, Rimoldi V, Siri C, et al. Glucocerebrosidase mutations in primary parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014;20:1215-20.
29. Nalls MA, Durán R, López G, et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol.* 2013;70:727-35.
30. Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain.* 2014;137(Pt 9):2493-508.
31. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E . Glucocerebrosidase is present in alpha-synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010;120:641-9.
32. Rothaug M, Zunke F, Mazzulli JR, Schweizer M, Altmepfen H, Lüllmann-Rauch R, et al. LIMP-2 expression is critical for β -glucocerebrosidase activity and α -synuclein clearance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:15573-8.
33. Velayati A, DePaolo J, Gupta N, Choi JH, Moaven N, Westbroek W, et al. A mutation in SCARB2 is a modifier in Gaucher disease. *Hum Mutat* 2011;32:1232-8.
34. Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2012;106:257-63.
35. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell.* 2011;146:37-52.
36. Schondorf DC, Aureli M, McAllister FE, Hindley CJ, Mayer F, Schmid B, et al. iPSC-derived neurons from GBA1-associated Parkinson's disease patients show autophagic defects and impaired calcium homeostasis. *Nat Commun.* 2014;5:4028.
37. Srulijes K, Hauser AK, Guella I, et al. No association of GBA mutations and multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2013;20:e61-e62.
38. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature.* 2008;451:1069-75.
39. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid. Redox Signal.* 2014;20:460-73.
40. Bae EJ, Yang NY, Song M, Lee CS, Lee JS, Jung BC, et al. Glucocerebrosidase depletion enhances cell-to-cell transmission of alpha-synuclein. *Nat Commun.* 2014;5:4755.
41. Osellame LD, Rahim AA, Hargreaves IP, Gegg ME, Richard-Londt A, Brandner et al. Mitochondria and quality control defects in a mouse model of Gaucher disease – links to Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2013;17:941-53.
42. Martínez-Vicente M, Cuervo AM. Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. *Lancet Neurol.* 2007;6:352-61.

43. Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. *Cell Death Differ.* 2013;20:31-42.
44. Usenovic M, Tresse E, Mazzulli JR, Taylor JP, Krainc D. Deficiency of ATP13A2 leads to lysosomal dysfunction, alpha-synuclein accumulation, and neurotoxicity. *J Neurosci.* 2012;32:4240-6.
45. Zavodszky E, Seaman MN, Moreau K, Jiménez-Sánchez M, Breusegem SY, Harbour ME, et al. Mutation in VPS35 associated with Parkinson's disease impairs WASH complex association and inhibits autophagy. *Nat Commun.* 2014;5:3828.
46. Orenstein SJ, Kuo SH, Tasset I, Arias E, Koga H, Fernández-Carasa I, et al. Interplay of LRRK2 with chaperone-mediated autophagy. *Nat Neurosci.* 2013;16:394-406.
47. Hein LK, Duplock S, Hopwood JJ, Fuller M. Lipid composition of microdomains is altered in a cell model of Gaucher disease. *J Lipid Res.* 2008;49:1725-34.
48. Ginns EI, Mak SK, Ko N, Karlgren J, Akbarian S, Chou VP, et al. Neuroinflammation and alpha-synuclein accumulation in response to glucocerebrosidase deficiency are accompanied by synaptic dysfunction. *Mol Genet Metab.* 2014;111:152-62.
49. Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of alpha-synuclein. *Neuron.* 2013;79:1044-66.
50. Mercado G, Valdes P, Hetz C. An ERcentric view of Parkinson's disease. *Trends Mol Med.* 2013;19:165-75.
51. Farfel-Becker T, Vitner EB, Kelly SL, Bame JR, Duan J, Shinder V, et al. Neuronal accumulation of glucosylceramide in a mouse model of neuronopathic Gaucher disease leads to neurodegeneration. *Hum Mol Genet.* 2014;23:843-54.
52. Yap TL, Velayati A, Sidransky E, Lee JC. Membrane-bound alphasynuclein interacts with glucocerebrosidase and inhibits enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 2013;108: 56-64.
53. Xu YH, Xu K, Sun Y, Liou B, Quinn B, Li RH, et al. Multiple pathogenic proteins implicated in neuronopathic Gaucher disease mice. *Hum Mol Genet.* 2014;23:3943-57.
54. Hansen C, Angot E, Bergstrom AL, Steiner JA, Pieri L, Paul G, et al. alpha-Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and sedes aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest.* 2011;121:715-25.
55. Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, Tsigelny I, Masliah E. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:702-6.
56. Bras J, Guerreiro R, Darwent L, et al. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Hum Mol Genet.* 2014;23: 6139-46.
57. Hopfner F, Schulte EC, Mollenhauer B, et al. The role of SCARB2 as susceptibility factor in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:538-40.
58. Aflaki E, Moaven N, Borger D K, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. *Aging Cell.* 2015:1-12.
59. Matthew E, Gegg, Anthony HV. Schapira. Mitochondrial dysfunction associated with glucocerebrosidase deficiency. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2015.09.006>.
60. Pchelina SN, Nuzhnyi EP, Emelyanov AK, et al. Increased plasma oligomeric alpha-synuclein in patients with lysosomal storage diseases. *Neurosci Lett.* 2014;583: 188-93.
61. Mielke MM, Maetzler W, Haughey NJ, et al. Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study. *PLoS One.* 2013;18;8(9):e73094.
62. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science.* 2010; 24(330):1774.

9 CAPÍTULO

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Herbert Tejada Meza y María Pilar Ruiz Palomino

La exploración neurológica (como parte del examen físico general) nos permite definir un problema clínico y localizar una lesión del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP).

Para una correcta exploración neurológica es necesario mantener un adecuado orden en la exploración que nos evite olvidarnos de examinar algún punto en particular. Dicho esto, de forma práctica podemos dividir la exploración neurológica en los siguientes pasos:

- Funciones superiores.
- Pares craneales.
- Sistema motor, tono y movimientos anormales.
- Sistema sensitivo.
- Reflejos.
- Función cerebelosa.
- Signos meníngeos.
- Marcha.

Adicionalmente, es conveniente que el examinador disponga de un oftalmoscopio, martillo de reflejos y diapasón para poder realizar una exploración neurológica completa.

I. FUNCIONES SUPERIORES

Incluyen el estado mental, lenguaje y la marcha (a efectos prácticos valoraremos la marcha al final de la exploración).

La exploración del estado mental incluye examinar el nivel de consciencia, el grado de orientación y la memoria.

Existen múltiples escalas para valorar el nivel de consciencia. Una de las más usadas es la escala de Glasgow (Tabla I), que si bien en un inicio fue diseñada (en 1974 por Bryan Jennett y Graham Teasdale) para la valoración objetiva del nivel de consciencia en pacientes víctimas de un traumatismo craneoencefálico, hoy por hoy su uso se extiende a otras situaciones traumáticas y no traumáticas.

– Tabla I –
Escala de coma de Glasgow

Apertura ocular	Esontánea: 1 A la orden: 3 Ante un estímulo doloroso: 2 Ausencia de apertura ocular: 1
Respuesta verbal	Orientado correctamente: 5 Paciente confuso: 4 Lenguaje inapropiado (ej. interjecciones): 3 Lenguaje incomprensible (ej. suspiros, gruñidos): 2 Ausencia de actividad verbal: 1
Respuesta motora	Obedece órdenes correctamente: 6 Localiza estímulos dolorosos: 5 Retira el segmento corporal explorado ante el dolor: 4 Respuesta con flexión anormal de los miembros ante el dolor: 3 Respuesta con extensión anormal de los miembros ante el dolor: 2 Ausencia de respuesta motora: 1

La orientación es la capacidad de una persona de saber su situación en tiempo, espacio y persona. Puede explorarse con simples preguntas como: ¿en qué mes estamos?, ¿en qué planta estamos? o ¿cuántos años tiene?

La memoria es la capacidad de registrar y recuperar distintas experiencias sensitivas; de manera simplista podemos dividirla en memoria reciente y memoria remota. Mientras que la memoria remota está relativamente preservada en los procesos crónicos demenciales, procesos agudos como una encefalopatía afectan a todos los componentes de la memoria.

Podemos valorar la memoria mediante medios simples como el preguntar lo que el paciente desayunó por la mañana, u otros un poco más elaborados como escalas cognitivas prediseñadas (ejemplo: MIS, T@M).

Los pacientes con la enfermedad de Gaucher (EG) pueden presentar una demencia por cuerpos de Lewy que se caracteriza por una demencia progresiva con alteraciones de la memoria, la atención y las funciones ejecutivas y visuoespaciales, de evolución fluctuante, con alucinaciones visuales recurrentes y parkinsonismo (se verá más adelante la exploración). La valoración de estas funciones superiores es necesaria y habrá que realizarla en diferentes momentos de la evolución de los pacientes por las implicaciones que conlleva.

El lenguaje es la capacidad que tenemos para expresar nuestras ideas y entender las de los demás. Una alteración a este nivel es lo que se denomina “afasia”, trastorno en el que el paciente presenta una alteración en alguno de los cuatro componentes del lenguaje (Tabla II).

Si el problema del paciente se produce en la articulación de las palabras, manteniendo intacto el contenido de su discurso, entonces estamos frente a una disartria. Esta puede ocurrir por problemas/paresias en la faringe, paladar, lengua o músculos faciales (también puede observarse en afectaciones cerebelosas que producen un habla escandida).

Praxia es la capacidad que tenemos de ejecutar un acto de forma voluntaria, por lo que las apraxias son la incapacidad de realizar un acto voluntario o a la orden, a pesar de tener el sistema motor, sensorial y el estado mental conservados. Pueden ser de varios tipos, como, por ejemplo:

- Bucofacial: se pide al paciente que saque la lengua y la mueva hacia los lados, o que realice cualquier otro movimiento facial.
- Ideomotoras: requiere de una secuencia de acciones, se le pide al paciente que demuestre cómo realiza distintas acciones (ejemplo: usar una llave para abrir o cerrar una puerta).

– **Tabla II** –
Trastornos del lenguaje (afasias) y formas de explorarlos

	Fluencia	Comprensión	Nominación	Repetición
Formas de explorar	Puede determinarse prestando atención al discurso del paciente durante la anamnesis y resto de la exploración neurológica	Darle órdenes sencillas (“cierre los ojos”) y luego, órdenes de 2 o 3 pasos (“cierre los ojos y señale el techo”)	Enseñarle objetos y pedirle que los nombre (ejemplo: un bolígrafo, un botón, etc.)	Repetir frases, no palabras aisladas (ejemplo: “ni sí, ni no, ni pero”)
Tipos de afasia:				
Broca	Afectada	Preservada	Afectada	Afectada
Wernicke	Preservada	Afectada	Afectada	Afectada
Conducción	Preservada	Preservada	Afectada	Afectada
Global	Afectada	Afectada	Afectada	Afectada
Transcortical sensitiva	Preservada	Afectada	Afectada	Preservada
Transcortical motora	Afectada	Preservada	Afectada	Preservada

- Constructivas: se pide al paciente que copie figuras geométricas.
- Del vestir: se observa al paciente intentar vestirse.

2. PARES CRANEALES

2.1. I par craneal – nervio olfatorio

Se explora haciendo oler al paciente objetos comunes como el café o una barra de jabón, por ejemplo; sin embargo, hay que tener cuidado en no proveerle de olores fuertes o intensos como por ejemplo el alcohol, en los que, al producir un estímulo sensitivo intenso/nocivo, estaríamos valorando el V par craneal en vez del nervio olfatorio.

En la exploración de los pacientes con EG podemos encontrar signos de parkinsonismo (se describirán más adelante), entre los que puede existir una marcada disminución del sentido del olfato.

2.2. II par craneal – nervio óptico

Podríamos dividir su exploración en 3 partes:

- Agudeza visual: mediante una tabla de Snellen.
- Campos visuales: habitualmente se exploran por confrontación. El examinador se coloca a 1 metro de distancia del paciente haciendo coincidir la posición de sus ojos con los del paciente, de modo que ambos vean el mismo campo visual (que dividiremos en cuatro partes a manera de cuadrícula). A continuación, se cubre uno de los ojos del paciente junto con el que le corresponde del examinador y se procede a explorar las cuatro partes del campo visual, para luego hacer lo mismo con el del ojo contralateral.
- Fondo de ojo: se realizará con el oftalmoscopio, pidiendo al paciente que mire a un punto fijo algo alejado.

Antes de pasar a explorar los siguientes pares craneales, se puede aprovechar para valorar las pupilas, su simetría (asimetrías de hasta 1 mm pueden ser fisiológicas), reactividad a la luz y reflejo consensual (al iluminar una de las pupilas se contraen ambas por igual).

2.3. III par craneal – oculomotor común

Su núcleo se localiza en el mesencéfalo, inerva los músculos constrictores de la pupila, el músculo elevador del párpado superior y todos los músculos oculares externos (MOE), a excepción del recto externo y del oblicuo superior (inerva al oblicuo inferior, recto superior, inferior e interno). Por lo que una lesión de este par craneal se puede manifestar mediante una ptosis palpebral, midriasis con arreactividad pupilar (trastorno que suele estar presente en lesiones compresivas), limitación para la aducción, supraducción y/o infraducción del ojo afectado. En ocasiones se puede apreciar una exotropía en posición primaria debido a una acción no compensada del VI par.

2.4. IV par craneal – nervio troclear

Su núcleo se localiza en el mesencéfalo, inerva el músculo oblicuo superior y típicamente permite a una persona mirar de forma diagonal hacia “adentro y abajo”. Su afectación puede producir una exotropía y, característicamente, una diplopía que empeora inclinando la cabeza hacia el lado del ojo afectado o que mejora al inclinar la cabeza hacia el lado contralateral (signo de Bielschowsky).

2.5. VI par craneal – motor ocular externo

Por efectos prácticos, exploraremos este par craneal antes que el V, debido a que la inervación que produce al recto externo hace que se encargue del movimiento ocular restante a examinar. Su núcleo se encuentra en la protuberancia troncoencefálica y su lesión puede producir una esotropía y una limitación para la abducción del ojo afectado. Puede verse comprometido en cuadros de hipertensión intracraneana.

Es importante resaltar que cualquier afectación de alguno de los pares craneales encargados de los movimientos oculares (III, IV y VI), en un paciente que mantenga una agudeza visual relativamente conservada, va a producir una diplopía que característicamente desaparece al cubrir cualquiera de ambos ojos.

En los pacientes con EG pueden existir alteraciones en los movimientos oculares como estrabismo, fallo en el inicio de las sacadas (movimientos rápidos de los ojos) o parálisis supranuclear de la mirada con limitación de la infraversión de esta. El fallo al inicio de las sacadas se presenta en formas atípicas de la EG de tipo 1 y en la EG de tipo 3 y puede ser el signo neurológico más temprano, aparentando una apraxia motora ocular congénita. Puede ser difícil de detectar clínicamente, pero es fácilmente demostrable por la pérdida de la fase rápida cuando se induce un nistagmo optocinético y vestibular con un tambor optocinético o por la sustitución compensatoria del movimiento ocular por el cefálico, para conseguir desplazar la mirada. Existen también formas clínicas de tipo 3b en las que la afectación se limita a la apraxia de la mirada. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de EG, es importante la exploración de los movimientos oculares y los movimientos sacádicos.

2.6. V par craneal – trigémino

Su núcleo abarca desde el mesencéfalo, pasando por la protuberancia, hasta la región espino cervical. Se encarga de proveer de inervación sensitiva a la cara y motora a los músculos de la masticación. Se explora estimulando los distintos dermatomas trigeminales (V1, V2 y V3) y palpando el músculo masetero y/o temporal cuando el paciente cierra la boca con fuerza. Desde el punto de vista localizador, las lesiones de V1 (pérdida de la sensibilidad en la frente) suelen producirse a nivel de la fisura orbitaria y se asocian a afectaciones del III y IV par craneal. Las lesiones de V2 (pérdida de la sensibilidad en la región malar) puede producirse por una afectación del seno cavernoso y suelen estar asociadas a una afectación de V1, el III y IV par craneal.

2.7. VII par craneal - nervio facial

Su núcleo se encuentra en la protuberancia, como característica importante de su recorrido, antes de salir del troncoencéfalo rodea el núcleo del VI par, por lo que una afectación de ambos pares craneales nos localizaría la lesión a este nivel.

Inerva a todos los músculos encargados de la mímica facial y el estapedio, a una pequeña área sensitiva alrededor del canal auditivo externo, recoge la sensación del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua y lleva fibras autonómicas a las glándulas salivales (ganglio submaxilar) y lacrimales (ganglio esfenopalatino).

Las parálisis faciales centrales o supranucleares afectan a los 2/3 inferiores de la cara contralateral al lugar de la lesión, esto es porque la inervación del tercio superior de la cara (orbiculares y músculos de la frente) depende de ambos hemisferios cerebrales, por lo que al perder la inervación de un lado todavía le quedan las fibras que provienen del otro hemisferio. Sin embargo, si la parálisis facial es periférica, la lesión ocurre posterior a la unión de las fibras provenientes de ambos hemisferios, por lo que se produce una paresia de la totalidad de la cara ipsilateral al lado de la lesión.

Según el lugar donde ocurre la lesión periférica del VII par, esta puede ser:

- *Lesión del segmento meatal o canalicular*: produce una parálisis facial con pérdida de la audición (lesión del VIII par asociado) y del sentido del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua. La lesión suele ser en el canal auditivo interno (a partir de una fractura del hueso temporal) o en el ángulo pontocerebeloso (por una compresión tumoral, por ejemplo).
- *Lesión del segmento laberíntico*: son lesiones en las que se mantiene preservada la audición. Una pérdida del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua con una pérdida del lagrimeo implica una lesión que compromete la cuerda del tímpano y las fibras secretomotoras al ganglio esfenopalatino en el segmento laberíntico que sería proximal al nervio petroso superficial mayor, mientras que en las lesiones distales a este nervio no hay afectación del lagrimeo. Lesiones a nivel del ganglio geniculado en este segmento producen dolor facial.
- *Lesión del segmento horizontal o timpánico*: estas lesiones son proximales a la salida del nervio del estapedio y producen hiperacusia (que también ocurre en las lesiones del segmento laberíntico), pérdida del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua, además de la paresia facial presente en toda lesión de este nervio.
- *Lesión del segmento mastoideo o vertical*: produce hiperacusia si es que la lesión es proximal al nervio del estapedio, estando ausente si la lesión es distal a este, situación en la que solo ocurriría una pérdida del gusto asociada a la paresia facial. Si la lesión ocurre posterior a la cuerda del tímpano (como las que ocurren a nivel

del foramen estilomastoideo), no se afecta el sentido del gusto ya que ocurre solo una paresia facial.

2.8. VIII par craneal – nervio vestibulo coclear

Este nervio entra al troncoencéfalo a nivel de la unión bulboprotuberancial. Consta de dos componentes (auditivo y vestibular).

Par la exploración del componente auditivo usamos cuatro pruebas:

- *Weber*: consiste en apoyar un diapasón que está vibrando contra la frente del paciente (a nivel de la línea media). Normalmente la vibración es percibida de igual manera por ambos oídos, pero en las hipoacusias conductivas el sonido de la vibración se percibe mejor por el oído afectado, mientras que en las sensoriales lo hace el oído sano.
- *Rinne*: se apoya el diapasón que está vibrando en la apófisis mastoides del paciente hasta que deje de oírlo, luego se lo coloca cerca de la entrada del conducto auditivo externo (CAE) ipsilateral. Normalmente, el paciente continuaría oyendo durante un tiempo la vibración del diapasón una vez colocado cerca al CAE, pero en las hipoacusias conductivas no ocurre esto, ya que la conducción ósea es mejor que la aérea, mientras que en las hipoacusias sensoriales se percibe una disminución de la conducción ósea y aérea en una intensidad similar.
- *Schwabach*: en esta prueba se compara la conducción ósea del paciente con la del examinador colocando el diapasón que está vibrando en la apófisis mastoides del paciente y luego en la del examinador. Si este último percibe el sonido después de que el paciente ha dejado de hacerlo, entonces se sospecha pérdida en la audición.
- Para la exploración del componente vestibular podemos realizar el test de Romberg, en el que pedimos al paciente que se mantenga en bipedestación con los pies juntos y los ojos cerrados. El paciente tenderá a caerse hacia el lado de la afectación vestibular. Este test puede salir alterado también en las polineuropatías o afectación de las columnas posteriores a nivel medular; sin embargo, en estas situaciones el paciente no tenderá a caerse de forma consistente hacia un solo lado, como sí lo hacen aquellos con afectación vestibular.

Se ha descrito sordera hasta en el 2 % de los casos con EG de tipo 1. Motivo por el que la exploración de este par craneal también deba llevarse a cabo.

2.9. IX par craneal – nervio glossofaríngeo

Su núcleo se encuentra en el bulbo raquídeo. Su principal función es la inervación sensitiva del tercio posterior de la lengua y la faringe. También inerva, junto con el nervio vago, a la musculatura faríngea y de forma particular al estilofaríngeo. El IX y el X par craneal siguen un recorrido juntos, por lo que en la exploración neurológica los exploramos a la vez.

2.10. X par craneal – nervio vago

Inerva los músculos faríngeos (excepto por el estilofaríngeo y el tensor del velo del paladar), palatogloso y de la laringe. Transmite la sensibilidad somática de la zona posterior del pabellón auricular, CAE y parte de la membrana timpánica, faringe, laringe y duramadre de la fosa posterior. También inerva a los músculos lisos del árbol traqueobronquial, esófago y tracto gastrointestinal, hasta la unión entre el tercio medio y distal del colon transversal. Provee de fibras secretomotoras a las glándulas de estas regiones e inhibe los esfínteres del tracto digestivo alto, se encarga de la sensibilidad visceral de estas zonas y, finalmente, también participa en la regulación vasomotora de la tensión arterial a través de los baro y quimiorreceptores de la aorta y de la inervación parasimpática del corazón.

El reflejo nauseoso y el palatino (elevación del paladar blando con desviación ipsilateral de la úvula a la estimulación del paladar blando) se encuentran disminuidos en la afectación del IX y X par craneal, si esta es unilateral, ante la estimulación de estas zonas, la úvula se desvía hacia el lado sano.

Una parálisis unilateral de la rama recurrente laríngea del X par produce una voz bitonal, mientras que una parálisis bilateral produce estridor y es de sumo cuidado por el riesgo de aspiración que presenta el paciente.

2.11. XI par craneal – accesorio espinal

Sale del núcleo ambiguo (bulbo raquídeo) y se une al nervio vago para conformar el recurrente laríngeo e inervar los músculos intrínsecos de la laringe. La porción espinal produce inervación motora de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio (porciones superior y media).

Se explora indicando al paciente que gire la cabeza contra resistencia hacia la derecha y luego hacia la izquierda; en el lado afectado tendrá dificultad para girar la cabeza hacia el lado contralateral.

2.12. XII par craneal – hipogloso

Su núcleo se encuentra en el bulbo raquídeo. Inerva todos los músculos extrínsecos e intrínsecos de la lengua, excepto por el palatogloso. Para explorarlo se pide al paciente que protruya la lengua, se observará una desviación hacia el lado afectado/paralizado.

3. SISTEMA MOTOR, TONO Y MOVIMIENTOS ANORMALES

La fuerza se explora por grupos musculares, inspeccionando previamente el volumen/masa muscular (en busca de atrofas, fasciculaciones) y tono muscular (en busca de hipotonías, espasticidad o rigidez). Para cuantificar la fuerza muscular se usa la escala de la Medical Research Council (MRC) (Tabla III).

– Tabla III –
Escala de fuerza muscular de la MRC

0	No contracción muscular
1	Leve contracción que no desplaza la articulación
2	Movimiento incapaz de vencer la gravedad (desplazamiento articular sobre plano)
3	Desplazamiento articular contra gravedad
4	Movimiento contra resistencia
5	Fuerza normal

En este momento de la exploración neurológica también es conveniente prestar atención a la presencia de movimientos involuntarios como temblores, tics, distonías, coreas, etc.

En los pacientes con EG la progresión neurológica está marcada por hipertonía, rigidez, opistótonos (contracción continuada de los músculos quedando el cuerpo curvado hacia atrás, en forma de C invertida), dificultades en la deglución y convulsiones. De ahí que en la exploración de estos pacientes se valore el tono muscular y la presencia o ausencia de posturas anómalas. Además, en pacientes con EG de tipo 3a también se pueden observar *mioclonus* (sacudidas repentinas e involuntarias de un músculo o grupo de músculos).

3.1. Sistema extrapiramidal: tono y movimientos anormales

Para explorar el temblor de reposo se pide al paciente que, con los brazos relajados entre sus piernas, centre la atención en contar al revés o también puede observarse al explorar la marcha del paciente. El temblor de acción se explora con los brazos extendidos y entreabiertos, realizando alguna acción como poner agua de un vaso a otro, escritura o el test de la espiral.

La acinesia o lentificación en los movimientos se explora, en las extremidades superiores, con el *tapping*, en el que se pide al paciente que golpee de forma rápida y con amplitud su dedo índice y pulgar. Se objetiva tanto la lentificación del movimiento (bradicinesia) como la disminución de su amplitud a medida que lo realiza (hipocinesia). Posteriormente, se pedirá al paciente que abra y cierra la mano y realice movimientos alternos con giros rápidos de la muñeca. En las extremidades inferiores se pedirá al paciente que, estando sentado, levante la pierna taconeando de forma amplia y rápida, o que haga movimientos de punta-talón. Es preferible explorar cada extremidad por separado.

La rigidez se explorará con movimientos suaves de las articulaciones, con el paciente relajado, para lo que, en ocasiones, habrá que servirse de maniobras de distracción. Se puede valorar si la rigidez aumenta o aparece con la maniobra de Froment, en la que se pide al paciente, mientras se le está explorando, que abra y cierra la mano contralateral o ambas manos, en el caso de estar explorando la rigidez en las extremidades inferiores.

Al explorar la marcha del paciente tenemos que percatarnos de la simetría de su braceo y de la dificultad para hacer giros.

En la valoración de pacientes con EG, como se ha dicho anteriormente, pueden existir signos de afectación extrapiramidal, por asociar enfermedad de Parkinson, parkinsonismos plus o demencia por cuerpos de Lewy. Suelen presentar menor incidencia de bradicinesia y el temblor de reposo.

4. SISTEMA SENSITIVO

Podríamos dividirlo en sistema sensitivo cortical y sistema sensitivo no cortical.

4.1. Sistema sensitivo cortical

Incluye la corteza somatosensorial y sus conexiones centrales. Este sistema permite detectar:

- Tamaño y forma de objetos (estereognosia). Se examina poniendo algún objeto familiar (ejemplo: pelota, cubo, moneda) en la mano del paciente mientras mantiene sus ojos cerrados y, a continuación, se le pide que lo identifique.
- Sensación táctil de patrones de escritura en la piel como letras o números (grafestesia).

4.2. Sistema sensitivo no cortical

Constituido por los nervios periféricos con sus vías centrales en dirección al tálamo:

- Sensibilidad superficial: se explora tocando la piel del paciente con una gaza.
- Dolor: se examina usando un objeto puntiagudo.
- Temperatura: se examina tocando la piel del paciente con dos tubos, uno con agua tibia-caliente y otro con agua fría.
- Vibratoria: se explora con un diapasón y se comparan hallazgos entre ambos lados del cuerpo.
- La posición y movimientos de las extremidades en el espacio, que se explora pidiendo al paciente que cierre los ojos, luego de lo cual el examinador moverá varias articulaciones del paciente (ejemplo: interfalángicas) en distintos planos del espacio (artrocínética).

La enfermedad ósea o hematológica de la EG puede dar lugar a complicaciones neurológicas por fracturas o hematomas que den lugar a una compresión medular o del sistema nervioso periférico. Por eso es importante, junto con la exploración de la fuerza por grupos musculares, realizar una exploración de las diferentes sensibilidades (tacto, dolor, artrocínética, vibratoria y temperatura) que nos pueda orientar hacia una afectación medular o periférica.

5. REFLEJOS

Podemos agruparlos en tres categorías.

5.1. Tendinosos profundos

Cuando están intactos nos confirman que la inervación cutánea, motora y cortical del segmento estimulado también está intacta. Suelen explorarse los que se relacionan en la tabla IV.

– Tabla IV –
Correspondencia de reflejo tendinoso con raíz espinal

Músculo/reflejo	Raíz espinal
Bíceps	C5-C6
Braquirradial	C6
Tríceps	C7
Patelar	L2-L4
Aquíleo	S1

Existen diversas escalas de graduación de los reflejos tendinosos profundos, nosotros recomendamos cuantificarlos de 0 a 4, siendo 0 la ausencia de reflejo, 1 hiporreflexia, 2 la expresión normal de este, 3 hiperreflexia y 4 la respuesta cloniforme.

Los pacientes con EG de tipo 1 y comorbilidad neurológica pueden presentar polineuropatía periférica, en forma de temblor, debilidad muscular, calambres o ciática y, especialmente, parestesias en las extremidades inferiores. Además de la exploración mencionada anteriormente, la disminución o abolición de los reflejos, junto con el complemento del estudio neurofisiológico, nos orientará hacia el diagnóstico de una posible polineuropatía periférica.

5.2. Primitivos

Incluyen el *tapping* glabellar, palmomentoniano, hociqueo, Trömner, Hoffmann (por mencionar algunos), suelen estar ausentes en el adulto y, de estar presentes, suelen indicar daño cerebral difuso, particularmente a nivel del lóbulo frontal.

5.3. Superficiales

- *Corneal*: se produce tocando suavemente, con una gasa estéril, el anillo corneal del ojo explorado. La respuesta normal consiste en un parpadeo bilateral. De estar afectado nos traduce un compromiso del V par craneal, de solo ocurrir el parpadeo de un ojo, nos indica una afectación del VII par del lado correspondiente al ojo que no parpadea.
- *Cutáneo abdominal*: se desencadena mediante el trazado de una línea diagonal desde el ombligo hacia afuera en los cuatro cuadrantes abdominales. Una respuesta normal consiste en un desplazamiento del ombligo en la dirección de la línea trazada.
- *Plantar*: se realiza raspando con un objeto romo el borde externo de la planta del pie desde el talón hacia los dedos, tomando una curva a nivel de los metatarsianos. La respuesta normal consiste en una flexión plantar del primer dedo. Una extensión de este dedo nos sugiere una lesión de la primera motoneurona.

6. FUNCIÓN CEREBELOSA

El cerebelo se encarga de mantener una adecuada coordinación de la actividad muscular. Su afectación puede producir: ataxia de la marcha, atonía, dismetría, disdiadococinesia (dificultad para realizar movimientos alternantes rápidos), disartria, inestabilidad, etc.

La marcha se valora haciendo caminar al paciente de forma normal y luego en tándem (con un pie inmediatamente delante del otro, como si caminara encima de una línea recta). La dismetría puede objetivarse con las pruebas dedo-nariz y talón rodilla, en la que se vería una falta de precisión a la hora de realizar dichos movimientos. La disdiadococinesia se examina pidiendo al paciente que golpee una de sus manos contra la otra o contra el muslo mientras realiza movimientos de pronosupinación simultáneamente.

Los pacientes con EG de tipo 3 pueden presentar ataxia e incoordinación de movimientos, por lo que habrá que valorar la marcha con el tándem y la presencia de dismetrías, como se han explicado anteriormente

7. SIGNOS MENÍNGEOS

Su presencia indica inflamación de la meninge, y son:

- *Rigidez de nuca*: se explora poniendo la mano debajo de la cabeza del paciente e intentando suavemente flexionar su cuello.
- *Signo de Brudzinski*: consiste en la flexión de ambas rodillas al realizar la maniobra para explorar la rigidez de nuca.
- *Signo de Kernig*: consiste en flexionar la cadera y rodilla de un lado, estando el paciente en decúbito supino, para luego extender la rodilla, pero manteniendo la cadera flexionada. La flexión de la rodilla contralateral al realizar esta maniobra puede indicarnos inflamación meníngea.

8. MARCHA

Finalmente, se pide al paciente que se ponga de pie y deambule por la habitación. Se deben describir los hallazgos objetivados como ampliación de la base de sustentación, disminución del braceo, marcha festinante, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Biller J, Gruener G, Braziz P. De Myer's The neurologic examination. 6th ed. Nueva York: McGraw Hill; 2011.
- Capablo Liesa JL, de Cabezón AS, Alarcia Alejos R, Ara Callizo JR. Características clínicas de las formas neurológicas de la enfermedad de Gaucher. Med Clin (Barc). 2011;137(Supl 1):6-11.
- Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. Pathobiology. 2016;83(1):13-23.
- Derraly H. Gaucher disease: pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Uptodate 2015;16.
- Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P et al. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and their relatives, it is just a coincidence? J Inher Metab Dis. 2011;34(3):781-7.
- Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. Neuropediatrics. 1999;30:289.
- Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(2):157-64.

10

CAPÍTULO

VALOR DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Pilar Irún Irún

Los biomarcadores son entidades químicas que indican la presencia de un proceso biológico ligado a las manifestaciones clínicas y a la evolución de una determinada enfermedad. La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de depósito lisosomal producida por deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa, la determinación de su actividad nos permite diferenciar sujetos afectados por la enfermedad de aquellos que no lo están, pero no nos permite ver cómo es la evolución del paciente a lo largo del tiempo ni monitorizar los resultados del tratamiento, lo que lleva a la necesidad de buscar otros biomarcadores.

El biomarcador ideal sería aquel que permitiese una medición rápida, fiable y económica; fuese cuantificable en muestras fácilmente accesibles; su expresión aumentase considerablemente de manera específica en esta enfermedad, sin presentar solapamiento entre niveles en pacientes no tratados y controles sanos; sus niveles no deberían variar ampliamente en población general; debería guardar correlación con la extensión global de la enfermedad más que con su manifestación en un solo sitio u órgano y buena correlación con parámetros clínico-patológicos de la enfermedad que influyen en calidad vida/supervivencia, así como que sus niveles varíen rápidamente en respuesta al tratamiento y que grandes desviaciones frente a controles tengan poder predictivo de la gravedad y pronóstico. A pesar de que no existe ningún biomarcador que reúna todos esos requisitos, existen buenos biomarcadores para esta enfermedad.

1. BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO: ACTIVIDAD GLUCOCEREBROSIDASA

Históricamente, el diagnóstico de la EG llevaba consigo el examen de aspirados de médula ósea cuando se detectaba en el paciente la combinación de factores como anemia, trombocitopenia y/o esplenomegalia, y consistía en la identificación de células de Gaucher, histiocitos que acumulan grandes cantidades de glucocerebrósido, dando lugar a las inclusiones citoplasmáticas características de la enfermedad en el citoplasma celular. Sin embargo, se han encontrado células de aspecto similar vistas al microscopio óptico (células pseudo-Gaucher) en otras enfermedades de depósito, por lo su identificación inequívoca es difícil.

Actualmente, el diagnóstico inequívoco de la enfermedad se basa en la demostración del déficit de la enzima glucocerebrosidasa, también llamada β -glucosidasa ácida (GC) en leucocitos o fibroblastos cultivados (1). La mayoría de laboratorios determinan actividad GC en extractos de leucocitos utilizando el sustrato artificial 4-metilumbeliferil- β -D-glucopiranosido mediante un protocolo en el que tras la incubación del mencionado sustrato con el extracto sonicado de leucocitos en un medio tamponado a pH óptimo en presencia de sales biliares como el taurocolato sódico y detergentes como el tritón que actúan como activadores de GC, se produce la rotura de la molécula de sustrato y se libera 4-metilumbeliferona (4-MU), detectable por fluorescencia. La fluorescencia generada es directamente proporcional a la actividad enzimática de la GC presente en el extracto celular. Los individuos afectados poseen actividades residuales, por debajo del 15 % de los sujetos control y los portadores, actividades intermedias entre ambos grupos.

El defecto enzimático en la EG provoca el acúmulo del sustrato natural de la enzima, la glucosilceramida, que actúa como un potente estímulo activador del macrófago y provoca una serie de alteraciones secundarias del metabolismo lipídico y niveles de proteína en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo (2).

2. ALTERACIONES LIPÍDICAS EN LA EG

2.1. Glucosilceramida (GluCer)

Glicoesfingolípido descubierto en 1934, constituye el acúmulo primario en EG, siendo un intermediario común a la síntesis y degradación de gangliósidos y globósidos. Los niveles de este analito están aumentados en el plasma y en los eritrocitos de pacientes con EG. Por término medio, su concentración se encuentra 2-3 veces elevada en sujetos afectados de EG en relación con controles sanos; sin embargo, existe solapamiento entre los valores en ambos grupos poblacionales (3). En algunos pacientes de tipo 1 (EG1) no se observa una elevación significativa de GluCer y aquellos que presentan afección neurológica (nEG) tienen una elevación más pronunciada que los pacientes de tipo 1.

Son pocos los estudios sobre la repercusión del tratamiento enzimático sustitutivo (TES) sobre los niveles de GluCer. Barton y cols. encontraron que 9/12 pacientes EG1 mostraban un descenso en la concentración plasmática de GluCer tras un año en TES y el grupo de Erickson ha reportado el caso de un paciente con afección neurológica grave (EG2) en el que los niveles se normalizaron después de 3 meses en TES; sin embargo, la valoración de su efecto en los síntomas neurológicos era incierta dada la gravedad de estos al iniciar el tratamiento, aunque aparentemente no empeoraron. También han estudiado un grupo de ocho pacientes de tipo 3 (EG3) durante el tratamiento con alglucerasa, y han comprobado que se produce un marcado descenso de los niveles de glucosilceramida, siendo mejor la respuesta en aquellos pacientes no esplenectomizados, por lo que proponen que su determinación en EG3 puede ser útil para monitorizar la dosis requerida de la enzima (4).

2.2. Glucosilesfingosina (GluSph)

Constituye la forma deacilada de la glucosilceramida, mencionada por primera vez por Nilsson y Svennerholm al descubrir que estaba muy elevada en el cerebro y cerebelo de pacientes afectados de nEG, y en menor extensión en el resto. Por término medio, su concentración se encuentra elevada más de 200 veces en el plasma de sujetos afectados de EG1 en relación con controles (3). Los niveles de GluSph correlacionan con el genotipo y están más elevados en el caso de pacientes con mutaciones más severas. Solo los pacientes con EG presentan niveles superiores a 12 ng/ml, y no está elevado en otras enfermedades de depósito lisosomal (LSD), ni en portadores, excepto en la enfermedad de Krabbe, esencialmente neurológica, en la que está ligeramente elevada, aunque no alcanza los niveles encontrados en EG. Estudios en modelos en ratón de nEG han encontrado que este analito es responsable de la muerte de células neuronales (5).

En cuanto a la repercusión del tratamiento, aunque todavía hay pocos estudios y es necesario analizarlo en mayor profundidad, se observa que el TES reduce rápidamente el valor de este biomarcador en el plasma, y su discontinuación provoca un aumento significativo del mismo, siendo relevante a las 3 semanas de la interrupción, frente a las 10 semanas para la actividad de la quitotriosidasa (QT), marcador del que hablaremos más adelante (5). Dekker y cols. (3) han encontrado en 3 sujetos EG3 pertenecientes a la misma familia una reducción adicional en los valores de este biomarcador al iniciarse el tratamiento combinado TES con tratamiento reducción sustrato (TRS).

2.3. Lípidos, proteínas y apolipoproteínas

Es bien sabido que los sujetos afectados de EG1 tienen concentraciones plasmáticas disminuidas de colesterol total (CT), colesterol unido a LDL (cLDL) y colesterol uni-

do a lipoproteína de alta densidad (cHDL), y que el índice aterogénico (CT/cHDL), relacionado con el riesgo cardiovascular es elevado a pesar de tener bajo CT. La concentración de apolipoproteína (apo) AI y apoB están disminuidas y, por el contrario, la concentración plasmática de apoE está aumentada. El gen *GBA1* fue propuesto como el mayor determinante de bajos niveles de cHDL tras la observación de que sujetos portadores heterocigotos de mutaciones en este gen tenían también bajos niveles cHDL. También ha sido reportado un aumento en la formación de cálculos biliares de colesterol en sujetos EG1 a pesar de tener bajo HDL, lo que puede reflejar un aumento del transporte reverso de colesterol y la ausencia de aterosclerosis en ellos a pesar de los bajos niveles de cHDL (6).

Los niveles de colesterol unido a HDL correlacionan negativamente con la severidad de la hepatomegalia, esplenomegalia, así como con el SSI, y se ha demostrado una fuerte correlación de cHDL con la medida del volumen esplénico y hepático medido individualmente para cada paciente a lo largo de la terapia. Además, cHDL aumenta significativamente con la terapia, es considerada la alteración más importante en la dislipemia en sujetos con EG y se ha observado que sus niveles guardan una fuerte correlación negativa con las medidas de quitotriosidasa y de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). No se han observado diferencias en cHDL en los pacientes esplenectomizados frente a los que no lo están (6).

La ventaja de utilizar cHDL como biomarcador radica principalmente en el hecho de que su determinación se puede llevar a cabo en cualquier hospital, no es necesario un laboratorio especializado. Aunque algunas enfermedades graves como por ejemplo la hipoalfalipoproteinemia familiar, la deficiencia LCAT y la enfermedad de Tangier están asociadas a hipoalfalipoproteinemia, son entidades muy raras y es muy improbable que se confundan con EG. La hipercolesterolemia familiar (FH), enfermedad más común, también posee valores bajos de cHDL, pero es muy difícil que se confunda con EG porque, en general, en estos últimos, los valores de cLDL son bajos (6).

3. MARCADORES PROTEICOS: CITOCINAS

Las citocinas son sustancias activas secretadas en respuesta a estímulos que actúan como proteínas regulatorias, controlando la respuesta inmune, los procesos inflamatorios, el metabolismo óseo y la hematopoyesis. Los macrófagos activados y los linfocitos T son la principal fuente de citocinas. Estas moléculas han sido ampliamente estudiadas en el plasma y en el suero de pacientes con enfermedad de Gaucher no neurológica (EG1) y se han encontrado niveles plasmáticos elevados de muchas de ellas, como la interleuquina (IL)-1 β , el receptor antagonista de la IL-1, IL-6, TNF- α y el receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) (7,8), elevación de 2 a 5 veces del antígeno activador de la diferenciación de monocitos a macrófagos (sCD14) y de 2 a 8 veces del factor estimulador de la formación de colonias macrófago (M-CSF) (9,10). Estudios llevados a cabo en nuestro grupo han revelado un aumento de los niveles de citocinas

proinflamatorias IL-4, MIP-1 α , MIP-1 β y TNF- α , así como niveles reducidos de citocinas antiinflamatorias como IL-10 e IL-13 en una cohorte de 83 pacientes afectados de EG1 frente a controles (11). Se han formulado diferentes opiniones acerca de la correlación entre la alteración de los niveles de citocinas y su relación con la gravedad de la enfermedad (8,10,11).

Por otro lado, uno de los pocos estudios llevados a cabo en pacientes con nEG, en concreto en 3 pacientes EG3 en los que se analizaron varias interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , sIL-2R y IL-1Ra sIL-2R) mediante estudios ELISA mostró que únicamente los niveles de sIL-2R estaban significativamente aumentados en relación con los controles y los afectados con EG1 (8).

Estudios recientes en tejido cerebral/materia gris de un modelo de ratón con nEG (12) han demostrado niveles elevados de expresión a nivel de mRNA de hasta unas 30 veces de las citocinas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α , TNFR-1 y M-CSF, siendo el incremento mayor a medida que la enfermedad progresa. Del mismo modo, encontraron elevación de entre 120-400 veces de las citocinas CCL2/MCP-1, CCL3/MIP1 α y CCL5/RANTES, que regulan la infiltración de células inmunes y la rotura de la barrera hematoencefálica. Dado que el modelo animal que utilizan solo tiene actividad glucocerebrosidasa deficitaria en células que expresan nestina (por ejemplo, neuronas, astrocitos y oligodendrocitos) –es decir, tiene niveles normales en microglia–, sugieren que tras alcanzarse un valor límite de glucosilceramida en las neuronas, se produce la disfuncionalidad de estas y una cascada de señalización activa la microglía, activándose así la cascada neuroinflamatoria mediante la liberación de citocinas, agentes neurotóxicos y especies reactivas de oxígeno y la permeabilización de la barrera hematoencefálica. Es decir, la persistencia del acúmulo de GluCer en las neuronas y la continua activación de la glía da lugar a una inflamación crónica que contribuye a la muerte neuronal. Conocer el mecanismo a través del cual ese acúmulo en las neuronas activa la microglía –ese camino de señalización– podría dar lugar a nuevas alternativas terapéuticas en nEG.

3.1. Factor de necrosis tumoral TNF- α

TNF- α es una citocina producida por macrófagos, necesaria para la expresión de moléculas de adhesión y para el reclutamiento de leucocitos a los lugares donde se produce inflamación y que ha sido implicada en varios procesos fisiológicos y patológicos, tales como la reabsorción del hueso. Hasta la fecha se han publicado resultados contradictorios sobre sus niveles en el plasma de pacientes con EG. En dos estudios realizados con 11 y 29 pacientes, respectivamente, con EG1 no se encontraron diferencias de expresión significativa entre pacientes y controles (7,9). Sin embargo, otro estudio llevado a cabo por Michelakis y cols. con 25 pacientes de tipo 1, 4 de tipo 2 y 1 de tipo 3 demostró un aumento de la concentración plasmática de TNF- α en pacientes

con EG (13). Los pacientes EG1 mostraban valores comprendidos entre la normalidad y 2,5 veces elevados y, en general, los niveles aumentaban con la severidad de la enfermedad (SSI). Los niveles más elevados de TNF- α correspondían a los pacientes con las formas neuronopáticas. Se ha indicado que el TNF- α cambia la expresión de los canales iónicos y los potenciales de membrana de los oligodendrocitos *in vitro*, produce la rotura de la mielina y necrosis de los oligodendrocitos. Estos autores analizaron la variación de los niveles de TNF- α durante el TES (ceredasa) observando su disminución, más acusada cuanto mayor era la concentración antes del inicio del tratamiento, lo que apoya la idea de que hay una relación causal entre la enfermedad y la secreción de la esta citocina. Estudios posteriores han analizado la relación entre los niveles de esta citocina y el genotipo de los pacientes para el polimorfismo c.-308G > A, situado en la región promotora del gen *TNF* encontrando diferencias significativas entre los niveles TNF- α en suero entre pacientes homocigotos para dicho polimorfismo (A/A), correspondiendo a estos los valores más bajos y heterocigotos (A/G), que presentan los valores más altos de expresión (13). El estudio comprendía 12 EG1, 3 EG2 y 2 EG3 y se encontró una correlación significativa entre niveles de TNF- α en el suero y homocigosidad para el polimorfismo y expresión moderada en EG de tipo 1. Ninguno de los 4 pacientes con formas neuronopáticas resultaron homocigotos para dicho polimorfismo. De todo ello concluyen que la variabilidad genética en TNF- α podría estar asociada a la severidad en la EG, de forma que la presencia de solo un alelo mutado sería algo asociado a mayor gravedad de la enfermedad, pero no guarda correlación con la actividad de la quitotriosidasa. Se sugieren la necesidad de realizar estudios en cohortes mayores para afianzar tales resultados.

3.2. Quimioquina CCL18/PARC o MIP-4

Boot RG y cols. compararon los perfiles de espectros de masas (SELDI-TOF) del plasma de sujetos control y afectados de la EG antes y después del tratamiento, e identificaron un péptido presente en sueros de EG virtualmente ausente en controles y que disminuía con el tratamiento. Lo identificaron como la quimioquina CCL18/PARC. Dicha quimioquina se encontraba elevada unas 29 veces en el plasma de pacientes sintomáticos y los valores en afectados de EG no se solapaban con los valores encontrados en la población control. Asimismo, comprobaron que sus valores descendían con el tratamiento y que dichos cambios guardaban correlación con el descenso observado en la actividad QT a lo largo del tratamiento. Al igual que la actividad de la quitotriosidasa, la concentración de quimioquina CCL18/PARC en el plasma es informativa de la extensión global de la enfermedad y no de su manifestación en un determinado órgano o tejido, pero a diferencia de esta era un biomarcador válido para todos los pacientes (14). En contraposición, debemos resaltar que los valores de concentración de CCL18/PARC sí que se encuentran marcadamente elevados en otras patologías como artritis reumatoide, enfermedad de Niemann-Pick, β -talasemia, etc.

pudiendo existir solapamiento entre los valores encontrados en EG y tales patologías. En la parte izquierda de la figura 1 se representa el descenso en concentración de CCL18/PARC en 3 pacientes en TES.

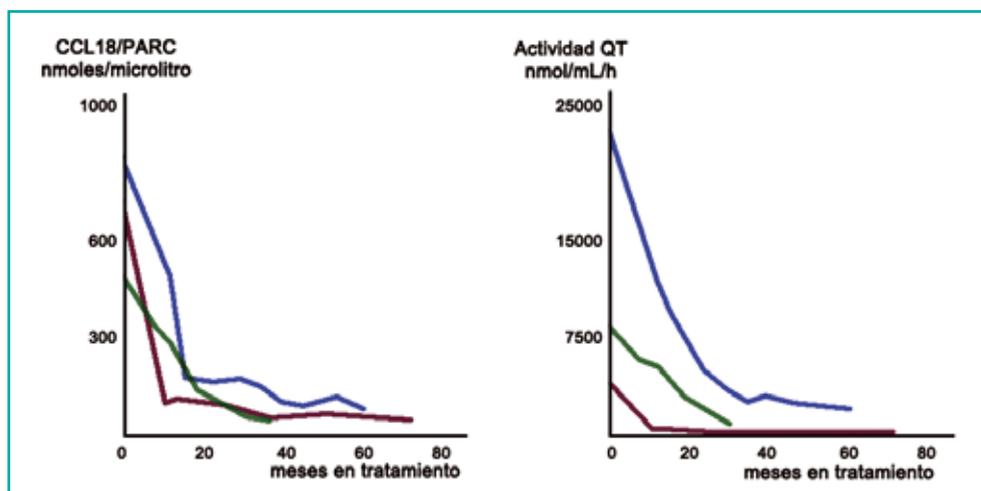


Figura 1. Evolución de los biomarcadores concentración CCL18/PARC y actividad quitotriosidasa en tres pacientes sujetos a tratamiento enzimático sustitutivo.

3.3. Interleucina 6 (IL-6)

Como se ha mencionado previamente, se han encontrado niveles elevados de IL-6 en suero de pacientes con EG (7,11). La IL-6 actúa como regulador paracrino de crecimiento de las células de mieloma y está elevado en pacientes con mieloma múltiple (MM), el desorden neoplásico más frecuente asociado a EG. Induce maduración de células B, crecimiento de linfocitos T y respuesta hepática de fase aguda, por lo que se ha sugerido que puede desempeñar un papel importante en la expresión de la EG y en su asociación a MM. Además, es un potente estimulador de reabsorción ósea; su elevación en el plasma de EG podría estar relacionado con la afectación ósea, el factor más invalidante en la enfermedad que nos ocupa.

4. OTROS MARCADORES PROTEICOS EN EL SUERO Y/O PLASMA

4.1. Ferritina

El hierro es transportado en plasma por la transferrina, proteína capaz de enlazar dos iones férricos, y se almacena en los tejidos en las moléculas de ferritina, proteína

que une el hierro, lo almacena en forma biológicamente disponible para los procesos celulares vitales y protege a las proteínas, lípidos y ADN de su potencial toxicidad. Se ha especulado que el fallo de los mecanismos de control del hierro contribuye al desarrollo de algunas condiciones patológicas como inflamación, neurodegeneración, desorden metabólico y cáncer, condiciones que se dan con frecuencia en EG (15).

La EG fue considerada como un desorden secundario del metabolismo del hierro al observarse ferritina en cantidades elevadas en las células patognomónicas de la enfermedad en casi todos los pacientes con EG. Zimram también encontró niveles elevados de ferritina sérica en 42/48 sujetos con EG (10). En un estudio reciente de nuestro grupo, que incluía 8 pacientes con EG1 que presentaban niveles elevados de ferritina y fueron tratados con fármacos quelantes (15), observamos una moderada correlación entre la ferritina y la actividad QT y algunas citocinas proinflamatorias como (CCL18/PARC, MIP-1 β y TNF- α). Tras someter a los pacientes durante 4 meses a la acción de agentes quelantes del hierro, encontramos una reducción dramática en los depósitos de hierro del hígado, hepcidina (hormona reguladora de la homeostasis del hierro) y ferritina, con la estabilización y la reducción prolongada en los niveles de ferritina. No se observaron modificaciones significativas en biomarcadores subrogados y citocinas, tal vez debido al escaso número de pacientes analizados. Sería necesario extender el estudio a cohortes mayores.

Algunos estudios han descrito una reducción en la concentración sérica de ferritina tras TES (15). Sin embargo, hay pocos estudios sobre el estado de los depósitos de hierro hepáticos y los cambios en los niveles de ferritina sérica inducidos por el TRS (15). Hemos observado hiperferritinemia sostenida en pacientes con EG a pesar de un largo tiempo en TRS. Aunque la hiperferritinemia se produce en aproximadamente un 60 % de los pacientes EG1, su valor como biomarcador de la enfermedad, a diferencia de QT y CCL18/PARC es secundario, solo se encuentra asociación con la gravedad de la enfermedad y al aumento de algunas citocinas. Stein estudió la correlación entre QT, CCL18/PARC y ferritina como biomarcadores de EG (15), encontrando que QT y CCL18/PARC eran claramente superiores a la ferritina, para la cual la correlación con los indicadores de severidad de enfermedad era relativamente débil comparada con los otros biomarcadores.

4.2. Quitotriosidasa

Las quitinasas son enzimas que hidrolizan la quitina, un polisacárido estructural formado por unidades de N-acetil-D-glucosamina, presentes en bacterias, hongos, plantas, insectos y peces. Hasta 1994, año en que Hollak y cols. descubrieron la existencia de una enzima semejante en el ser humano, a la que denominaron quitotriosidasa (QT), se creía que no existían quitinasas en los humanos y en otros mamíferos. La QT es secretada en grandes cantidades por los macrófagos activados (16). No refleja la patofi-

siología de la enfermedad, ni un síntoma clínico en particular, sino la extensión global de EG, existiendo una correlación positiva con el índice de gravedad de la enfermedad.

La importancia de esta enzima en EG viene dada porque su actividad está aumentada entre 300-600 veces en el plasma de sujetos afectados (16). Por otro lado, aunque dicha actividad se encuentra elevada también en otras enfermedades en que está implicado el sistema monocito-macrófago como sarcoidosis, leismaniasis, tuberculosis, Niemann-Pick etc., en ningún caso el aumento es tan elevado como en EG, de forma que no existe solapamiento entre los valores de actividad QT en EG y otras patologías. Como inconvenientes, en la utilidad de esta enzima como biomarcador debemos indicar que su valor varía ampliamente en población general debido a la presencia de polimorfismos en el gen *CHIT1*, que codifica la enzima QT, asociados a una reducción en la actividad de esta (16). Aproximadamente un 6 % de la población general es deficiente en QT a consecuencia de una duplicación de 24 pares de bases en el exón 10 del gen *CHIT1*, localizado en el cromosoma 1, que codifica la enzima QT, que produce un ajuste *splicing* alternativo, generando una proteína carente de centro activo y por tanto incapaz de realizar su función, no siendo un biomarcador válido para dichos sujetos. Un 35 % de las personas son portadoras de ella en uno de sus alelos y estos sujetos tienen una actividad reducida; es decir, si un paciente con dos alelos activos tuviese una actividad supongamos de 18.000 nmol/ml/hora sería comparable a otro que fuese portador de un alelo con la duplicación y tuviese una actividad de 9.000 nmol/ml/hora. Esta variante genética es fácilmente detectable por técnicas de biología molecular (Fig. 2). Otro polimorfismo común, *p.G102S*, también afecta a las propiedades catalíticas cuando se determina la actividad sustrato comúnmente utilizado en la mayoría de laboratorios, el 4-MU-quitotriosido (16). En la tabla I puede observarse la influencia de los dos polimorfismos mencionados en la actividad quitotriosidasa en un estudio realizado por nuestro grupo en un grupo de 269 afectados de EG en población española (16). Esta variante genética es también fácilmente detectable por técnicas de biología molecular (Fig. 3).

La evaluación inicial realizada por distintos grupos, entre ellos el nuestro, de los efectos del TES sobre la actividad plasmática de la QT mostró que disminuía con el tratamiento, incluso durante las primeras semanas tras su inicio. En la figura 1B puede apreciarse la reducción de los valores de actividad de la quitotriosidasa en 3 pacientes sometidos a TES. Asimismo, nuestro grupo observó que sus valores aumentaban significativamente al reducir la dosis de imiglucerasa al 50 % o al discontinuar el tratamiento durante un intervalo de 6 meses motivado por una contaminación en la planta de producción del fármaco (17). De todo ello se deduce que esta actividad enzimática es un marcador válido para el diagnóstico de la EG y útil en la monitorización de los pacientes en TES.

Nuestro grupo ha investigado el efecto de diferentes dosis y frecuencias de administración del TES sobre la actividad de la QT, para determinar su utilidad en la valo-



Figura 2. Estrategia de genotipado de la duplicación de 24 pb en el gen CHIT1 que codifica la enzima quitotriosidasa mediante amplificación por PCR de un fragmento de 75 pb que incluye la duplicación. A. Sujeto carente de la duplicación; B. Heterocigoto, y C. Homocigoto dup24.

ración de la respuesta individual al tratamiento. Los resultados obtenidos señalan que es muy importante realizar los estudios individualizados: no solo debe determinarse la actividad QT al diagnóstico, sino también llevar a cabo el estudio genético de aquellos polimorfismos frecuentes que afectan al valor de dicha actividad, especialmente, la duplicación de 24 pares de bases que genera un alelo nulo. Una indicación de TES, implica la evaluación de los parámetros hematológicos, visceromegalias, afección ósea, edad al diagnóstico, etc., así como la actividad QT en función del genotipo observado.

Para que sea de utilidad como marcador en la evaluación de los pacientes con EG sometidos a TES, es importante valorar esta actividad antes del inicio del tratamien-

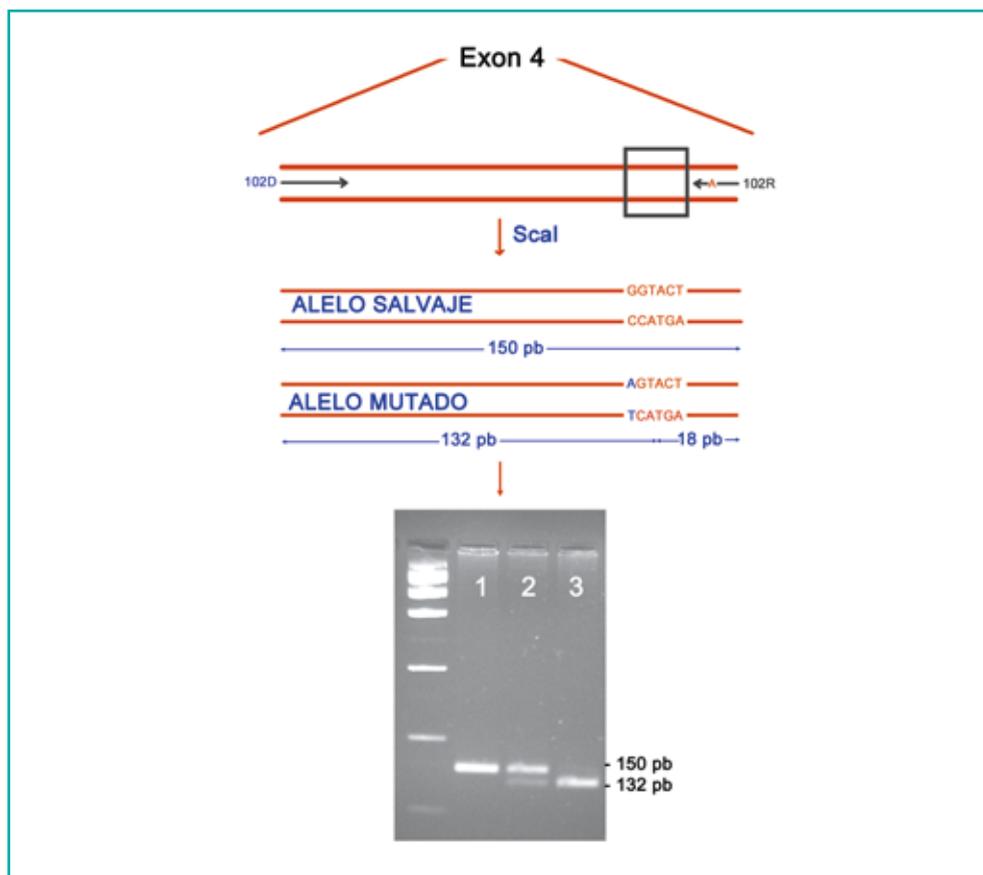


Figura 3. Estrategia de genotipado de la variante p.G102S en el gen CHIT1 mediante amplificación por PCR utilizando primers degenerados y análisis de restricción utilizando el enzima Sca I. A. Carece de variante. B. Heterocigoto y, C. Homocigoto mutado.

to, analizar si se produce o no un descenso en la actividad enzimática y conocer el porcentaje de descenso en función de la dosis administrada. Se considera que la respuesta a TES es satisfactoria si tras un año desde su inicio el descenso de actividad QT determinada en el plasma es superior al 50 %. Estudios realizados en nuestro laboratorio indican que el porcentaje de descenso en la actividad de la QT durante el primer año en TES es independiente del genotipo para los polimorfismos mencionados previamente (16). Por último, indicar que es necesario realizar un seguimiento de la actividad QT antes y después de cualquier cambio en la dosis o frecuencia del tratamiento para valorar la eficacia del mismo.

4.3. Fosfatasa ácida (TRAP)

La actividad de la isoenzima 5b de fosfatasa ácida se encontró elevada en pacientes afectados de EG por Tuchman en 1959, concluyendo que una elevación de fosfatasa ácida en el suero que, a diferencia de las fosfatasas de origen prostático o la procedente de eritrocitos, no sea inhibida por L-tartrato, formaldehído o iones de cobre, podía considerarse como sospecha clínica de EG (18). Se produce elevación de la actividad de TRAP5b en los tres subtipos de EG, sin embargo, también se producen aumentos de la misma en el plasma de pacientes con Niemann-Pick, osteopetrosis, mieloma múltiple, etc. Dicha elevación posiblemente sea debida a un aumento de la actividad osteoclástica, dado que la isoenzima 5b es un marcador de resorción ósea.

4.4. Enzima convertidora de angiotensina (ACE)

ACE es una proteína integral de membrana involucrada en la homeostasis de la presión sanguínea, con sus sitios activos dirigidos a los espacios extracelulares. En sujetos sanos, su existencia en el plasma proviene del endotelio, los niveles circulantes son normalmente muy bajos y hay una considerable variación entre individuos.

En EG su elevación en el suero se describió por primera vez hace unos 40 años y se considera que es producida excesivamente por las células características de esta enfermedad, como indican estudios de inmunofluorescencia en tejido procedente del bazo. Este biomarcador no es específico de Gaucher, está elevado también en otras enfermedades, como por ejemplo en la sarcoidosis. Aunque existe una elevación significativa en sujetos afectados de EG *vs.* controles, como su magnitud es mucho menor que para la quitotriosidasa (con la que guarda correlación significativa) existen casos en los que los valores relativos a pacientes se solapan con los de los controles, factor que según ellos puede deberse a que la reducción de la hipertensión portal reduciría los niveles de ACE, dado que la activación de ACE es controlada por vasodilatación, la cual puede ser una consecuencia de la elevación de las citocinas a consecuencia de la activación macrófaga característica de esta enfermedad o bien a que algunos pacientes ya estaban en tratamiento y al haberse reducido la hepatoesplenomegalia se redujese también la actividad ACE (19). La determinación de ACE en el suero, aunque no pueda utilizarse como indicador preciso de la severidad de la enfermedad, puede utilizarse analizando múltiples indicadores en el suero cuando la actividad de la quitotriosidasa no sirve de marcador.

4.5. Otras hidrolasas lisosomales

Actividades elevadas de otras enzimas lisosomales han sido descritas en EG.

La actividad β -hexosaminidasa está elevada (especialmente la isoforma B) en la mayoría de los pacientes con un valor medio de aproximadamente 2 veces y sus

valores descienden durante la TES, llegando a normalizarse en algunos casos tras unos meses en tratamiento.

Asimismo, se han descrito aumentos de los niveles de α -manosidasa, β -glucuronidasa, N-acetilglucosaminidasa y en algún caso leve incremento de β -galactosidasa.

Aunque se desconoce la razón por la que se produce esta descompensación de otras hidrolasas lisosomales, es posible que se trate de procesos compensatorios para eliminar el exceso de glucocerebrósido acumulado, siendo secretadas por las células de Gaucher u otras células activadas (20).

5. MARCADORES PROTEICOS EN EL LÍQUIDO CEREBROESPINAL (LCE)

Estudios recientes han identificado una proteína, la glicoproteína no metastásica B (GPNMB), que actúa como un auténtico marcador de patología cerebral en las formas neuronopáticas de EG (2). En el estudio se trabaja con 4 sujetos afectados de EG de tipo 3 y 5 sujetos control. Todos los pacientes estaban en tratamiento, encontrándose elevados en LCE quitotriosidasa y GPNMB en 58 y 42 veces, respectivamente, en los sujetos afectados frente a los controles, existiendo correlación con la gravedad de la enfermedad. La elevación de niveles en el cerebro del modelo de ratón en el que la deficiencia de glucocerebrosidasa está a neuronas y macroglia indica que GPNMB en LCE no se origina desde la periferia, sino directamente desde el cerebro. Estos resultados sugieren que los niveles de GPNMB en LCE podrían ser utilizados como biomarcador para cuantificar gravedad en las formas de nEG.

Por otro lado, experimentos realizados en ratón, en los que se induce nGD por tratamiento con un inhibidor irreversible de la glucocerebrosidasa, demostraban correlación entre los niveles de GPNMP en LCE con las variaciones en el peso del ratón y con las manifestaciones neurológicas. Cuando el tratamiento con el inhibidor se interrumpía, los niveles de GPNMP disminuían y se observaba recuperación en el ratón en relación con ratones tratados continuamente. Todo ello sugiere que si llega a estar disponible un tratamiento para nEG, los niveles de la proteína GPNMP en LCE podrían ser utilizados para medir su eficacia.

6. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE METABOLISMO ÓSEO

Los pacientes con EG, especialmente EG1 y EG3, pueden desarrollar patología ósea, que es uno de los aspectos más invalidantes de la enfermedad, de ahí la importancia clínica de poder disponer de marcadores específicos para el hueso. Aunque se ha descubierto un gran número de biomarcadores tanto relacionados con el osteoclasto (marcadores de resorción ósea) como con el osteoblasto (marcadores

de formación ósea), no ha habido grandes avances en cuanto a biomarcadores más específicos para EG. Los marcadores de metabolismo óseo presentan la complejidad de medirlos en condiciones estandarizadas, preferiblemente en ayuno y a la misma hora, dado que el remodelado varía con el ritmo diurno, está influenciado además por cambios en la fase del ciclo menstrual, situación de reposo-ejercicio, dietas extremas, estación del año en la que nos encontramos, medicación y hábitos, lo que crea gran variabilidad biológica y por lo que su utilidad en la práctica clínica rutinaria es controvertida y no pueden ser recomendados con certeza para el seguimiento de los pacientes en TES.

6.1. Marcadores de formación

Entre los marcadores séricos utilizados para evaluar la formación del hueso podemos citar la fosfatasa alcalina ósea (BAP), relacionada con la mineralización del hueso, la osteocalcina (OC), proteína mayoritaria de la matriz ósea no colágena, su concentración está sujeta al ritmo circadiano y a los péptidos de procolágeno, liberados al torrente circulatorio tras la secreción del procolágeno por los osteoblastos.

6.2. Marcadores de resorción

6.2.1. Enzimas osteoclásticas

Una de ellas sería la TRAP5b, producida por los osteoclastos maduros, de la que ya hemos hablado previamente, y cabría mencionar también a la catepsina K, miembro de las cisteinproteasas, con un papel crítico en la degradación del colágeno de tipo I por el osteoclasto.

6.2.2. Productos derivados de la degradación del colágeno

Estos marcadores reflejan la tasa de resorción ósea, pudiendo además proporcionar información sobre la composición y calidad ósea. Entre ellos podemos citar la piridinolina e hidroxipiridinolina, que estabilizan mediante enlaces covalentes la estructura del colágeno y son liberados a la circulación y excretados en la orina. También cabe destacar la hidroxiprolina, procedente de la hidroxilación de la prolina (abundante en el colágeno) y liberada en su degradación; es determinable en la orina. Y, por último, los telopéptidos, procedentes de los extremos amino y carboxilo terminales del colágeno, generados por la acción de la catepsina k sobre el colágeno, se pueden determinar en suero y orina.

PUNTOS CLAVE

- Un buen biomarcador ha de cumplir los siguientes requisitos: actividad o concentración cuantificable de forma objetiva; ser específico de la enfermedad y sus variaciones; reflejar la respuesta al tratamiento.
- Quitotriosidasa, CCL18/PARC y glucosilesfingosina son buenos marcadores de macrófago activado, pero su concentración o actividad pueden verse modificadas por otros factores.
- El biomarcador "ideal", que refleje la actividad celular, se correlacione con la gravedad y progresión de la enfermedad, evidencie la eficacia del tratamiento y pronostique las complicaciones, todavía no ha sido identificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12 Supl 1:72-81.
2. Zigdon H, Savidor A, Levin Y, Meshcheriakova A, Schiffmann R, Futerman AH. Identification of a biomarker in cerebrospinal fluid for neuronopathic forms of Gaucher disease. *PLoS One.* 2015;10:e0120194.
3. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood.* 2011;118:e118-127.
4. Erikson A, Astrom M, Mansson J. Enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Neuropediatrics.* 1995;26:203-7.
5. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One.* 2013;8:e79732.
6. Stein P, Yang R, Liu J, Pastores GM, Mistry PK. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:429-37.
7. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM.* 1997;90:19-25.
8. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw.* 1999;10:205-10.
9. Hollak CEM, Evers L, Aerts JM, van Oers MH. Elevated level of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher patients. *Blood Cells Mol Dis.* 1997;23:201-12.
10. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:337-53.
11. Gervás-Arruga J, Cebolla JJ, de Blas I, Roca M, Pocovi M, Giraldo P. The influence of genetic variability and proinflammatory status on the development of bone disease in patients with Gaucher disease. *PLoS One.* 2015;10:e0126153.

12. Vitner EB, Farfel-Becker T, Eilam R, Biton I, Futerman AH. Contribution of brain inflammation to neuronal cell death in neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Brain*. 2012;135:1724-35.
13. Altarescu G, Zimran A, Michelakakis H, Elstein D. TNF-alpha levels and TNF-alpha gene polymorphism in type I Gaucher disease. *Cytokine*. 2005;31:149-52.
14. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103:33-9.
15. Medrano-Engay B, Irun P, Gervás-Arruga J, Andrade-Campos M, Andreu V, Alfonso P, et al. Iron homeostasis and inflammatory biomarker analysis in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53:171-5.
16. Irún P, Alfonso P, Aznarez S, Giraldo P, Pocovi M. Chitotriosidase variants in patients with Gaucher disease. Implications for diagnosis and therapeutic monitoring. *Clin Biochem*. 2013;46:1804-7.
17. Giraldo P, Irún P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A, et al. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:115-8.
18. Tuchman LR, Goldstein G, Clyman M. Studies of the nature of increased acid phosphatase in Gaucher's disease. *Amer J Med*. 1959;27:959-62.
19. Pacheco N, Uribe A. Enzymatic analysis of biomarkers for the monitoring of Gaucher patients in Colombia. *Gene*. 2013;521:129-35.
20. Verity MA, Montasir M. Infantile Gaucher's disease: neuropathology, acid hydrolase activities and negative staining observations. *Neuropadiatrie* 1977;8:89-100.

11 CAPÍTULO

ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO POR MÉTODOS NEUROFISIOLÓGICOS

Alicia Sáenz de Cabezón Álvarez

En este capítulo se expondrán las exploraciones neurofisiológicas que resultan de utilidad demostrada para estudiar el sistema nervioso de los pacientes con enfermedad de Gaucher (EG). Para entender mejor lo que aportan ofreceremos primero unas nociones básicas sobre la Neurofisiología Clínica, los fundamentos de las principales técnicas y su rendimiento diagnóstico.

Hay exploraciones que no se van a mencionar porque su uso ha sido solo ocasionalmente descrito en la literatura científica, y no se conoce el rendimiento real por no contar con una casuística suficiente.

Las enfermedades lisosomales en su conjunto son infrecuentes y solo un porcentaje de ellas tiene afectación neurológica. Este número se reduce si consideramos solo aquellas que tienen una evolución lenta y/o inicio tardío, tributarias en este caso de exploraciones complementarias para su manejo, incluidas las de electrodiagnóstico. Lo cierto es que una vez diagnosticada la enfermedad lisosomal, la prioridad es delimitar su alcance y controlar su progresión en órganos y tejidos, aplicando los tratamientos oportunos disponibles. Esto explica las escasas publicaciones relativas a la Neurofisiología en la enfermedad de Gaucher.

Aunque en los últimos años se ha matizado, sigue vigente la clasificación que subdivide la EG en tres tipos. Uno de ellos, el tipo 2, es de una evolución tal que a

menudo no deja opción al estudio detallado desde el punto de vista neurológico. El tipo 3, por su parte, además de ser muy infrecuente, se acompaña de manifestaciones clínicas lo bastante elocuentes como para que las exploraciones neurofisiológicas, diagnósticas o de seguimiento sean ocasionales o innecesarias. Como excepción podríamos señalar la epilepsia mioclónica progresiva que alguno de estos pacientes puede presentar, en la que el electroencefalograma (EEG) desempeña un papel importante.

En la enfermedad de Gaucher de tipo 1 hasta hace muy poco no se consideraba la posibilidad de practicar estudios neurofisiológicos, dado que no es de esperar que aparezcan signos o síntomas neuropáticos. Sin embargo, se va comprobando que la ocurrencia de disfunción neurológica de diversa naturaleza es mayor de lo esperado en la EG de tipo 1. Además, se sabe que la forma neuropática –la de tipo 3– puede tener un inicio tardío, por lo que la asignación de no neuropática a cada caso debe hacerse con prudencia. Diversos trabajos van apuntando la posibilidad de que estos pacientes tengan alteraciones subclínicas precediendo a la emergencia de los síntomas neurológicos. Estas alteraciones podrían ser visibles en diversas determinaciones neurofisiológicas, como se verá a continuación, e incluso se propone reconocer alguna de estas alteraciones como marcadores de riesgo para desarrollar fases clínicas de EG en su forma neuropática con inicio tardío.

Las manifestaciones extrapiramidales ligadas a la EG y los parkinsonismos que pueden presentar los portadores de las distintas mutaciones no son abordables por técnicas neurofisiológicas convencionales, o al menos no hasta el punto de ser de utilidad para el seguimiento del caso.

1. NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

1.1. Generalidades

La Neurofisiología Clínica se ocupa de explorar la función del sistema nervioso, tanto central como periférico. Para ello se sirve de las propiedades inherentes del tejido neural y sus ramificaciones, y que consisten en la capacidad de transmitir información gracias a cambios eléctricos que viajan desde el sistema nervioso central al resto del organismo y viceversa.

La actividad eléctrica que genera el sistema nervioso, ya sea espontánea o inducida por el explorador, informa de la normalidad o de la disfunción de la estructura explorada. Los datos que aporta son complementarios a los de la exploración neurológica, exploraciones morfológicas –neuroimagen– e histológicas.

Abarca un gran número de técnicas que pueden explorar el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico en sus distintas modalidades de fibras.

1.2. Origen y evolución

Sus fundamentos son antiguos: fue Galvani quien hizo las primeras observaciones sobre la electricidad intrínseca de los animales en una obra llamada *Commentarius* que publicó en 1791, y que comprendía notas que había ido recogiendo desde once años atrás, a las que tituló *Dell'azione del fluido elettrico applicato a nervi in varie maniere*.

El siglo XIX fue testigo del nacimiento de la neurografía y de la miografía como conceptos nacidos de experimentos en animales. Sin embargo, hubo de pasar mucho tiempo antes de que este conocimiento tuviera aplicaciones clínicas, y fue el electroencefalograma la primera de las técnicas, que comenzó su andadura en 1929 merced a los estudios del profesor Hans Berger en la Universidad de Jena (Alemania). El EEG alcanzó un gran desarrollo en la primera mitad del siglo XX, aunque para estudiar disfunciones muy alejadas de lo que pretendía su inventor, quien esperaba desentrañar los secretos de la Psiquiatría analizando la actividad eléctrica cerebral.

Los primeros equipos preparados para explorar el sistema nervioso eran simples en su concepción, pero tuvieron el mérito de sentar las bases de un campo de incuestionable utilidad en el manejo de muchas situaciones en la práctica clínica.

Con la incorporación de la informática el equipamiento se ha transformado por completo, y se han sustituido transistores y osciloscopios por potentes procesadores que manejan programas complejos. Gracias ello las técnicas clásicas en Neurofisiología han experimentado una rápida y profunda transformación, perfeccionando las que había y permitiendo la aparición de otras diferentes, con aplicaciones en nuevas áreas asistenciales.

2. EL ELECTROENCEFALOGRAMA

2.1. Fundamentos

El electroencefalograma (EEG) es el registro de la actividad eléctrica del córtex cerebral. Recoge la electricidad producida por las neuronas corticales cuyas dendritas apicales están orientadas perpendicularmente al *scalp*.

Los potenciales generados cerca de los electrodos se pueden detectar gracias a cierto grado de sincronía en la actividad de las neuronas, y a que esa actividad se puede amplificar y filtrar. El resultado es una serie de ritmos de diferente frecuencia, amplitud y topografía, cuyas características varían en función de una serie de factores. Estos ritmos están modulados por estructuras centrales, a nivel diencefálico.

La actividad eléctrica cerebral consiste en ondas de frecuencias diferentes según la topografía, el estado de alerta o la fase de sueño, y que cambia a lo largo de la vida –sobre todo en los primeros años–.

La *alteración* en la actividad eléctrica cerebral se expresa por la aparición de ritmos anormales (una excesiva lentificación global o focalizada, por ejemplo), y también por la presencia de lo que se denomina “grafelementos” de diferentes morfologías, como la punta onda o sus variantes, como ocurre en la epilepsia.

2.2. Técnica

Para la obtención del EEG se utilizan electrodos de superficie colocados en el *scalp* en una disposición estandarizada, el llamado “sistema 10-20”. La duración de un EEG de rutina viene a ser de unos 20-30 minutos, durante los cuales se recoge la actividad eléctrica en reposo y también durante activaciones que modifican esta actividad. Las más frecuentes son la hiperventilación y la estimulación luminosa intermitente. Las activaciones se aplican para obtener información que la vigilia basal no ha proporcionado. Así, ritmos lentos patológicos o paroxismos agudos pueden verse solo, o con más claridad, durante alguna de las activaciones.

2.3. Valoración del EEG

En el registro obtenido se analiza de forma visual la actividad eléctrica y se buscan hallazgos anormales con significado patológico, que pueden aparecer de forma continua o como paroxismos agudos intermitentes. Para analizar la actividad de fondo es preferible disponer de técnicas de cuantificación de la señal (cartografía cerebral). En ciertos casos, procesos matemáticos implementados en el *software* del equipo también ayudan a precisar el origen topográfico –dipolo– de los grafoelementos agudos.

2.4. Utilidad del EEG

Las indicaciones iniciales del EEG han sido superadas por la neuroimagen. Sin embargo, hoy día sigue siendo una prueba complementaria de alto rendimiento en el estudio y seguimiento de las alteraciones del nivel de conciencia, la patología del sueño y los síndromes comiciales, no solo por su fiabilidad y riqueza informativa, sino también por la inocuidad y bajo coste, que permiten repetirlo y prolongarlo a conveniencia de cada caso.

2.5. Síndrome comicial y fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, la punta onda y los grafoelementos agudos en general expresan la hiperexcitabilidad de un grupo de neuronas cercanas

–y accesibles por situación y orientación– al electrodo que las recoge. Una crisis comicial, convulsiva o no, es la expresión clínica de una alteración en el balance normal excitación/inhibición de una red neuronal. Los tratamientos anticomiciales restituyen el equilibrio por medio de un incremento en la inhibición o bien limitando la excitabilidad anormal.

El EEG de un paciente epiléptico experimenta variaciones como respuesta al tratamiento administrado, que tiende a normalizar los ritmos de base y a espaciar los paroxismos intercríticos, pero hay que señalar que el control clínico de las crisis es compatible con la permanencia de grafoelementos paroxísticos, sin que lleguen a desaparecer por completo.

2.6. La epilepsia en la enfermedad de Gaucher

Una de las manifestaciones posibles en la EG en su forma neuropática es el síndrome comicial, que cursa con crisis generalizadas, mioclónicas y crisis parciales visuales. Esta combinación forma parte del fenotipo del síndrome de epilepsia mioclónica progresiva (EMP), posible también en un grupo de enfermedades como la lipofuscinosis ceroida neuronal, la enfermedad de Lafora, la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la GM2 gangliosidosis o la sialidosis. A continuación comentaremos los hallazgos en el EEG que acompañan a las crisis comiciales en los pacientes con EMP.

Como afirman Rahman y cols., al describir los hallazgos electroencefalográficos en las diferentes enfermedades lisosomales que cursan con epilepsia mioclónica progresiva, vemos más similitudes que diferencias (1). Los hallazgos EEG intercríticos consisten en lentificación de la actividad de fondo, grafoelementos agudos de morfología punta y polipunta-onda de distribución variable y/o generalizados. Puede haber paroxismos agudos desencadenados por la estimulación luminosa intermitente a bajas frecuencias. Las crisis generalizadas se acompañan de punta y polipunta-onda de amplia distribución. Estos pacientes pueden presentar diversos tipos de crisis –mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y visuales–, cada una de las cuales tiene su semiología propia y su correlación eléctrica en el EEG ictal.

2.7. El electroencefalograma en la enfermedad de Gaucher

Como hemos mencionado, los pacientes con EG3 pueden presentar EMP como parte del cuadro neuropático. El EEG es fundamental para el diagnóstico y seguimiento de la epilepsia, pero hay pocas descripciones en la literatura especializada de los hallazgos electroencefalográficos, que incluyen fotosensibilidad, junto con lentificación de la actividad de fondo y abundantes descargas epileptiformes que predominan en áreas posteriores (parieto-occipitales).

Tüzün y cols. (2) consideran la respuesta fotoconvulsiva como muy específica de esta enfermedad, y la atribuyen al compromiso de proyecciones talamocorticales y del sistema reticular ascendente con cierta integridad cortical. En su descripción, estos autores no señalan un rango concreto de frecuencias de estimulación como más sensible a la respuesta fotoconvulsiva, aunque se conoce de antiguo la mayor probabilidad de descargas epileptiformes durante la estimulación luminosa a frecuencias por debajo de 5 Hz.

Nuestro grupo ha seguido la evolución de dos pacientes con GD3 en los que apareció EMP. En uno de ellos (3) con genotipo *L444P/E326K+NI88S* y que fue etiquetado en un principio como GD1; las mioclonias y otros síntomas neurológicos fueron apareciendo de forma progresiva y a pesar del tratamiento inicial. El EEG interictal mostraba lentificación de los ritmos de base con punta onda rápida generalizada a 4-5 Hz, y una focalidad aguda temporal izquierda que se propagaba a estructuras homólogas del hemisferio contralateral. No se recogía respuesta fotoconvulsiva en la estimulación luminosa intermitente.

Otro paciente con GD3 tuvo una evolución similar en cuanto a la aparición de crisis mioclónicas, y sus EEG intercríticos siempre fueron patológicos. El rasgo común en todos ellos fue la alteración de la actividad de fondo (lentificada y de baja amplitud), junto con punta onda multifocal. Tampoco en este paciente se recogió respuesta positiva en la estimulación luminosa intermitente (Fig. 1).

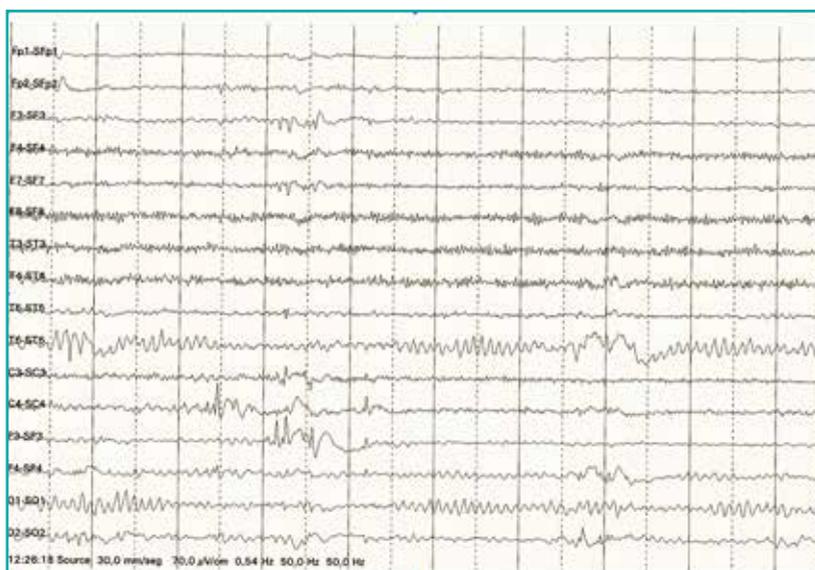


Figura 1. EEG en paciente con EG3. Epilepsia mioclónica progresiva. El trazado muestra punta de onda multifocal, visible sobre todo en la región centroparietal derecha.

Los hallazgos de nuestros casos no coinciden con mucha precisión con lo referido en la bibliografía. Es probable que haya cierta variabilidad posible en el EEG de un paciente GD3 con EMP, y simplemente se trata de reunir más casuística para llegar a establecer patrones de presentación. Sea como fuere, la EMP es una entidad de múltiples causas, y que tiene en común desde el punto de vista clínico los siguientes rasgos (4): inicio en las primeras décadas, en niños previamente sanos desde el punto de vista neurológico, mioclonias y crisis epilépticas de mal control terapéutico, que van empeorando progresivamente, y que asocian signos de neurodegeneración de pronóstico sombrío.

Para estos autores, las EMP son enfermedades de la sustancia gris, que cursan con atrofia que afecta al cerebro y al cerebelo, sin compromiso de la sustancia blanca. Y añaden que casi todas las EMP transmitidas por herencia autosómica recesiva son debidas a una enfermedad lisosomal, excepto la enfermedad de Lafora. Estudios recientes que utilizan estimulación magnética transcraneal han comprobado en la epilepsia mioclónica juvenil una disfunción de la inhibición intracortical por alteración de mecanismos mediados por neuronas GABA.

2.8. EEG durante el sueño

El registro de EEG durante el sueño nocturno sirve para estudiar la arquitectura del sueño –la sucesión de fases en los distintos ciclos de sueño nocturno–, para detectar patología eléctrica potencialmente epileptógena y también para detectar patología respiratoria, como en el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS). Para su obtención se colocan electrodos de registro EEG, además de otros que reconocen variables cardiorrespiratorias, movimientos musculares y registro de movimientos oculares para identificar la fase REM.

En la EG las alteraciones estructurales en el troncoencéfalo y bulbo raquídeo dan lugar a signos y síntomas visibles en los estudios polisomnográficos, donde se objetivan disfunciones respiratorias en forma de apneas centrales, ocasionalmente hiperventilación, así como deficiente arquitectura del sueño. En su trabajo publicado en el año 2006, Miyata y cols. describen los hallazgos del polisomnograma nocturno en una niña de 18 meses con EG neuropática en la que había alteraciones troncoencefálicas no visibles en la neuroimagen. Esta paciente presentaba importantes cambios patológicos en la arquitectura del sueño, junto con patrones respiratorios anormales. Estos datos sugerían disfunción de generadores y reguladores neuronales localizados en el *locus ceruleus*, núcleo del raquí y formación reticular protuberancial. Este estudio junto con otras determinaciones neurofisiológicas que fueron informativas justifican en opinión de los autores el interés de la neurofisiología en el manejo de estos pacientes (5).

Nuestro grupo tuvo la oportunidad de explorar a un paciente con GD3 que en una fase de su evolución presentó alteraciones respiratorias. Los hallazgos durante un polisomnograma demostraban un SAOS leve, pero se recogieron además periodos de hipernea solo visibles durante los despertares nocturnos.

3. LOS POTENCIALES EVOCADOS

3.1. Generalidades y utilidad clínica

Los potenciales evocados (PE) miden la respuesta electrofisiológica del sistema nervioso ante una variedad de estímulos externos. Casi cualquier modalidad sensorial puede ser explorada en teoría; en la práctica clínica, sin embargo, los utilizados de forma rutinaria son los potenciales evocados visuales, los potenciales evocados somatosensoriales y los potenciales evocados auditivos de corta latencia, también llamados de troncoencéfalo. Estas mismas vías nerviosas se pueden explorar con otros potenciales que usan otros paradigmas de estímulo o de instrumentación, y en los que los resultados son menos uniformes y, por tanto, de menor rendimiento diagnóstico (por ejemplo, PE auditivos de latencia media, PE dermatómicos, o PE visuales estacionarios, etc.).

Otra batería de respuestas evocadas explora funciones cognitivas: son los PE cognitivos, o “potenciales endógenos relacionados con el evento”. La más conocida es la P300, de aplicación en cuadros de demencia, alteraciones conductuales, etc. La utilidad clínica de los potenciales evocados cognitivos está limitada por la variabilidad en sus resultados, por lo que su aplicación en el campo neurológico está menos generalizada, y suele utilizarse más con fines de investigación en Psicofisiología y Psiquiatría.

Finalmente, en las últimas décadas se ha puesto en marcha otra modalidad, los potenciales evocados motores. En ellos se estimula de forma transcraneal la corteza motora y se recoge una respuesta a lo largo de la vía eferente. Inicialmente se utilizaban solo estimuladores eléctricos, pero actualmente está limitado su uso al paciente anestesiado, mientras que en el paciente consciente se utiliza el estimulador magnético, que es bien tolerado y con la misma utilidad clínica.

El descubrimiento de los PE en humanos data del final de la década de 1930. Su desarrollo a partir de los años setenta fue rápido y amplio, favorecido por avances técnicos que se iban produciendo de forma paralela. Llegaron a crearse grandes expectativas en cuanto a su aplicación clínica, que en unos casos no se cumplieron y en otros consiguieron resultados muy apreciables.

3.2. Fundamentos eléctricos

La modificación electrofisiológica que se produce en el sistema nervioso central como reacción a un estímulo externo no es sino señal EEG de muy baja amplitud y en todo similar a una onda cualquiera del electroencefalograma. La identificación de esta onda y su segregación del resto de la actividad eléctrica espontánea sería imposible sin un proceso matemático al que se somete esta señal: es el *promediado*, cuyo concepto se explica a continuación: puesto que la respuesta eléctrica cerebral al estímulo siempre ocurre con el mismo intervalo de tiempo, o “latencia”, y puesto que el resto de la actividad generada por el cerebro no tiene esta periodicidad, si presentamos el mismo estímulo una serie de veces y delimitamos el tiempo de análisis que se ha de considerar, el promedio computarizado de ese fragmento nos permite extraer la señal buscada, y separarla de la actividad aleatoria que ocurre en la misma ventana eléctrica. La promediación y amplificación de la respuesta permite su análisis cuantitativo, del que se pueden extraer conclusiones de valor clínico (Fig. 2).

El uso clínico de los PE ha ido cambiando, y ahora es de alguna forma diferente a lo que se propuso en sus comienzos. Los progresivos avances en neuroimagen han ganado terreno en el diagnóstico de diversos cuadros neurológicos porque ofrece detalles finos sobre forma, tamaño y densidad de las estructuras exploradas.

Las aportaciones que hacen los PE se basan en que estos son exploraciones funcionales y, por tanto, ofrecen datos sobre la presencia de disfunciones –clínicas o subclínicas–, utilizando métodos de bajo coste, inocuos y que se pueden repetir sin

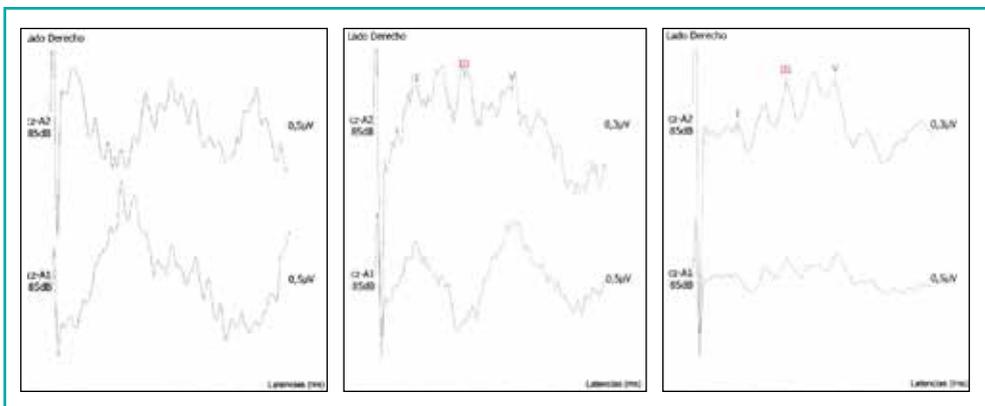


Figura 2. El promediado. Obtención del potencial evocado auditivo. De arriba abajo, las imágenes muestran cómo se van formando las distintas ondas del potencial como resultado del promediado a que se somete la señal EEG durante la estimulación auditiva. Las ondas de la última imagen se han generado después de unos 1.000 estímulos auditivos a 11 Hz.

ninguna limitación. Aunque con un valor localizador modesto, la información que los PE suministran es de alta sensibilidad, cuantificable, objetiva y reproducible.

Desde el punto de vista práctico, la realización de los PE es sencilla y cómoda para el paciente: unos electrodos de superficie sobre el área del *scalp* correspondiente a la modalidad de PE utilizada permiten recoger una respuesta a partir de un estímulo –visual, auditivo o eléctrico sobre un nervio periférico mixto–, que se aplica una serie de veces para promediar todas las respuestas y obtener una onda analizable. Tanto la colocación de los electrodos como el estímulo aplicado siguen unas normas estandarizadas para que los resultados sean consistentes y fiables, y puedan ser contrastados con tablas de valores normales.

En los párrafos siguientes se hablará de las modalidades de potenciales evocados que han sido objeto de atención para el estudio de la EG.

3.3. Potenciales evocados somatosensoriales en la EG

Los potenciales evocados somatosensoriales son las respuestas que se obtienen al aplicar un estímulo eléctrico sobre la piel en un punto cercano a un nervio mixto (nervio mediano en la muñeca y nervio tibial posterior en el tobillo son los habituales). Este estímulo genera una respuesta que recorre el nervio periférico, entra en la médula espinal y asciende hasta la corteza cerebral, sobre el área sensitiva. Se puede recoger este potencial evocado en varios puntos a lo largo de la vía (plexo braquial y lumbosacro, columna lumbar y cervical), obteniendo unas ondas que pueden ser analizadas en sus distintos parámetros de latencia, amplitud y morfología.

En el trabajo de Mercimerk-Mahmutoglu y cols., aparecido en 2004, se comunicaba una alteración subclínica en los PESS en el trayecto medular en un paciente con EG1, con anormal configuración de las respuestas generadas en la corteza –que por lo demás tenían amplitudes normales–, y para la que no había una explicación clara (6).

En nuestra serie también hemos encontrado casos de GD1 con potenciales de peor definición o con amplitud ligeramente disminuida, de forma unilateral o bilateral. No tenían correlación clínica ni parecieron modificarse a lo largo del periodo de observación. Se ha dicho que las alteraciones óseas a nivel vertebral pueden, de alguna manera, condicionar la conducción nerviosa centrípeta (que genera los PESS) y que eso podría explicar las anomalías morfológicas de las ondas, pero lo cierto es que no hay una causa aceptada como definitiva.

Otra alteración comunicada en los PESS en la EG es la relacionada con la patología comicial. En los cuadros de epilepsia mioclónica se puede encontrar una respuesta evocada de amplitud muy incrementada (“potenciales gigantes”), incluso en fases subclínicas, antes de presentar mioclonias y crisis convulsivas. Este rasgo es común a otros cuadros que cursan con epilepsia mioclónica progresiva. Se supone que puede

ser un marcador de un estado de hiperexcitabilidad neuronal cortical y corticosubcortical, de utilidad clínica en varios cuadros de epilepsia mioclónica (7).

El grupo de Perretti y cols. (8) estudiaron una serie de pacientes con EG de tipo 1 por medio de potenciales evocados multimodales (motores, somatosensoriales, visuales y tronculares) para detectar disfunciones subclínicas en el sistema nervioso. Encontraron que casi en un 70 % de los casos los potenciales evocados motores mostraban un incremento en el umbral motor. Además, vieron que eran frecuentes las alteraciones en el resto de las modalidades empleadas, sin que hubiera un único patrón o predominio de un tipo de disfunción. Sus conclusiones eran que los potenciales evocados son útiles para detectar afectación neurológica subclínica. Estos hallazgos han sido corroborados por otros autores (5).

En nuestra serie hemos seguido a un paciente con GD3 en el que se recogían PESS gigantes. En este niño (que presentaba además epilepsia), otras modalidades (potenciales visuales y auditivos) tenían otro tipo de alteraciones, pero no el llamativo y persistente incremento de amplitud de las respuestas al estimular nervios medianos y nervios tibiales posteriores. Una característica singular de los PESS gigantes, además del tamaño, es que se obtiene con muy pocos estímulos, y que apenas necesita promediado, al contrario de lo que ocurre en condiciones normales (Fig. 3).

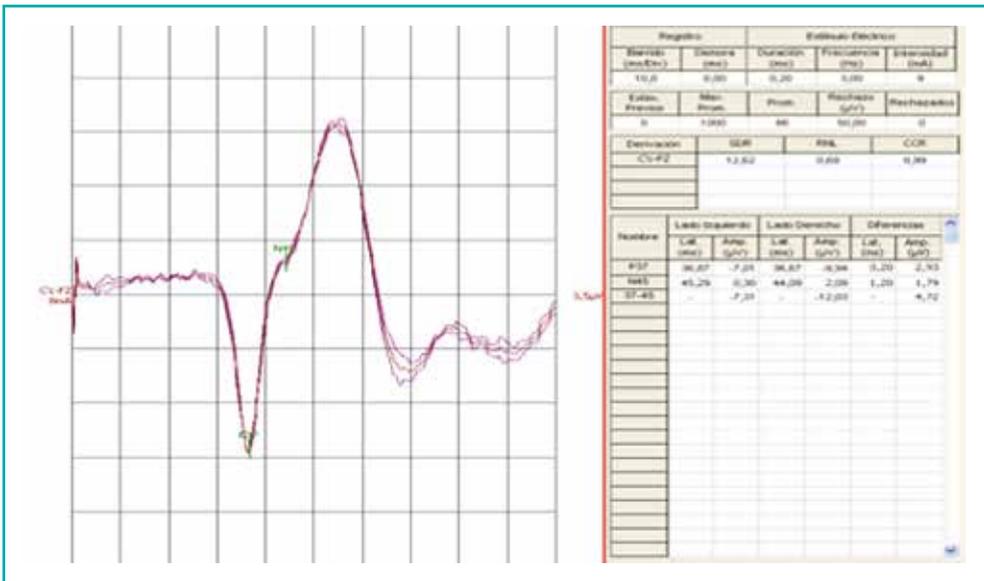


Figura 3. Potenciales evocados gigantes. Potencial evocado somatosensorial obtenido con estímulo de nervio tibial en el tobillo de un niño con GD3. Nótese la rapidez con la que se obtiene una respuesta de gran amplitud (66 estímulos), cuando habitualmente se necesitan cerca de 1.000 para identificar un potencial.

3.4. Potenciales evocados auditivos y EG

Los potenciales evocados auditivos o de troncoencéfalo recogen la respuesta de la vía auditiva a un estímulo sonoro aplicado al paciente. El estímulo consiste habitualmente en *clicks* de amplio espectro de frecuencia de sonido, que el sujeto oye a través de unos audífonos. Los *clicks* activan los receptores cocleares del nervio auditivo. La activación del nervio viaja hacia el troncoencéfalo, haciendo sinapsis en el núcleo de la oliva bulbar. El resultado es una serie de ondas, de las cuales la primera (onda I) se genera en la porción distal del VIII par craneal. La onda II la produce la parte proximal del mismo nervio auditivo cuando entra en el troncoencéfalo. La onda III emerge por la activación del núcleo coclear. El complejo IV-V refleja la actividad de múltiples estructuras auditivas a nivel central y no hay un generador único. Se acepta que intervienen el lemnisco lateral y el colículo inferior. Las ondas subsiguientes VI y VIII no tienen aplicación clínica ni origen conocido con certeza.

La definición de las distintas ondas es tanto mejor cuanto mayor sea la sincronía y homogeneidad de la conducción nerviosa en los axones que integran el nervio auditivo por donde viaja la respuesta al estímulo, así como en las neuronas que integran los núcleos de relevo a nivel central. Una pérdida de axones, o una conducción errática y lentificada —es decir, una disfunción auditiva— generan ondas más anchas, peor definidas y de menor amplitud.

La correlación entre la calidad auditiva y la morfología de las respuestas evocadas es solo parcial, y se puede dar el caso de alteraciones neurofisiológicas sin traducción clínica ostensible.

En la práctica clínica, las ondas analizadas son la I, la III y la V, y se valoran tanto sus latencias absolutas como las relativas o interpico, que es el tiempo en milisegundos que media entre la aparición de las distintas ondas (espacios I-III, III-V y I-V).

Una de las aplicaciones de esta prueba es la detección de alteraciones en la conducción en la vía auditiva a nivel retrococlear. Sabemos por estudios anatomopatológicos que la EG puede afectar las estructuras del troncoencéfalo integrantes de la vía auditiva, donde se ha encontrado tanto pérdida neuronal como gliosis, y que estos cambios tienen correlación en los PEA, con desaparición de las ondas generadas a nivel central (III, IV y V).

Hay varias publicaciones que coinciden en señalar alteraciones en los PEA tanto en EG neuropática como en las formas no neuropáticas. En un trabajo publicado por Tantawy y cols. (9), tanto los pacientes en edad pediátrica con EG1 como los EG3 presentaban latencias prolongadas en todas las ondas y niveles de umbral elevados comparados con el grupo control, y la onda V solo se podía recoger en el 39,2 % de todos los pacientes. Estos resultados coinciden, en líneas generales, con los publicados

por otros autores (8). Es un hallazgo común la atenuación o desaparición de las ondas generadas a nivel central o intraaxial (ondas II y V), con una relativa normalidad de la onda I, que, por otra parte, no se acompaña de déficit auditivo (10).

En un caso de EG3 seguido por nuestro grupo (Fig. 4), las alteraciones en los PEA fueron visibles desde el comienzo, aunque no mostraron una progresión llamativa. Se apreciaba una mayor degradación del potencial en el lado derecho, donde las ondas III y V estaban peor definidas. El niño no tenía hipoacusia funcional.

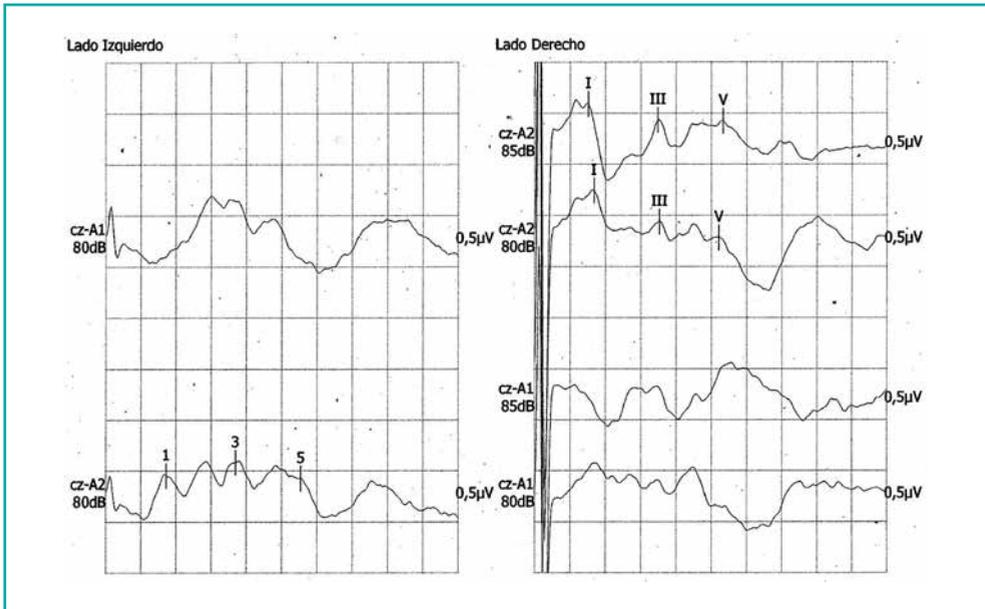


Figura 4. Potenciales evocados auditivos en paciente con GD3. Las ondas principales se distinguen bien en el oído izquierdo, aunque con incipiente atenuación de la onda V (marcada como 5 en la imagen); en el lado derecho se recoge un potencial con onda V muy poco definida. Las latencias son normales.

3.5. Potenciales evocados visuales

Los PE visuales no han sido utilizados en el estudio de la EG más que de forma ocasional, y solo como parte integrante de una batería de pruebas neurofisiológicas. Los hallazgos descritos han sido el incremento en la amplitud de las respuestas, sin otras alteraciones.

No obstante, en un caso de EG neuropática en fase avanzada, estudiado por nuestro Grupo de Estudio de Zaragoza, se obtuvieron PE visuales en los que se apreciaba una

marcada desestructuración de las respuestas que coexistía con alteraciones en otras modalidades de PE, así como signos eléctricos de polineuropatía axonodermielinizante.

4. LA CONDUCCIÓN DE NERVIOS PERIFÉRICOS. ELECTRONEUROGRAFÍA

4.1. Generalidades

El electroneurograma (ENG) es la técnica clásica para explorar el nervio periférico. Se basa en la capacidad de las fibras nerviosas para transmitir información. Esta información viaja en forma de un impulso eléctrico llamado “potencial de acción”. El potencial de acción representa un cambio transitorio de voltaje en la membrana de la fibra nerviosa, que se va propagando a lo largo de ella hasta llegar a su destino. Cada una de las fibras que componen un nervio experimenta estos cambios y la suma de ellos se llama “potencial de acción compuesto”.

Como ya vimos en el epígrafe dedicado a la anatomía y fisiología del sistema nervioso, el cambio de voltaje en la membrana lo puede originar un estímulo sobre receptores periféricos, que viaja de forma centrípeta por vías sensitivas hacia centros nerviosos, o bien una orden desde centros superiores hasta neuronas motoras del asta anterior de la médula y de ahí a músculos a través de nervios periféricos motores. Los potenciales de acción se pueden generar de forma natural o también por medio de estímulos eléctricos.

Estos estímulos se aplican cuando hacemos un electroneurograma y sirven para activar el nervio que queremos explorar. Aunque en condiciones fisiológicas la corriente va en sentido centrípeta (vías sensitivas) o centrífuga (vías motoras), en el caso del ENG la corriente viaja en los dos sentidos, aunque solo el pertinente a la vía explorada será objeto de nuestra atención.

Los ENG rutinarios exploran tan solo las fibras de grueso calibre, y no las de medio y pequeño calibre que también forman parte del nervio periférico. Las fibras de grueso calibre tienen además la mielina más gruesa, con nodos de Ranvier que permiten una conducción saltatoria eficaz. Estas fibras son las que alcanzan una velocidad de conducción más rápida, de forma que en un ENG estamos valorando tan solo a las mejor dotadas de todas las fibras que componen el nervio.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas que permiten estudiar también las fibras finas, lo que permite acceder a las que transmiten la nocicepción y también funciones vegetativas, abriendo así nuevos campos en la neurofisiología tradicional.

Para hacer un ENG se colocan unos electrodos de superficie sobre el punto adecuado según el nervio en estudio: si por ejemplo queremos ver la conducción de la rama

motora del nervio mediano, pondremos los electrodos sobre un músculo de la eminencia tenar, en la mano, que está inervado por este nervio. Si queremos explorar la rama sensitiva, colocaremos los electrodos cercanos a las ramas digitales. La colocación de los electrodos ha de realizarse con arreglo a unos estándares de impedancia, distancia entre ellos, temperatura de la mano, etc. El estímulo entonces se aplica en puntos también estándar, donde sabemos que el nervio está más cercano a la piel, para que la intensidad del estímulo sea menor y el resultado fiable. En el caso de la rama motora del nervio mediano, el estímulo se aplica en la muñeca y luego en el codo, y el resultado será una contracción visible de la musculatura tenar de la mano, al tiempo que en la pantalla veremos el potencial de acción compuesto que hemos obtenido.

Las características del estímulo en cuanto a la duración de la onda e intensidad deben seguir también unas recomendaciones, así como los ajustes del equipo que se maneja para analizar los resultados. Todas estas precisiones son importantes para conseguir que los datos sean comparables con las tablas de normalidad disponibles, y así poder hacer una valoración sobre el estado funcional de ese nervio, extrayendo unas conclusiones y una correlación clínica.

4.2. El ENG en la neuropatía periférica

Las neuropatías periféricas son un amplio grupo de enfermedades neurológicas de naturaleza muy variada, con múltiples etiologías y localización y extensión diversas. Desde el punto de vista histopatológico, el nervio periférico puede ver comprometida su función por pérdida del número de axones funcionantes o por compromiso de la mielina que recubre a los axones de grueso calibre. En el primer caso tendremos una neuropatía axonal, mientras que el segundo dará lugar a una neuropatía por desmielinización. La falta de mielina da síntomas en el caso de que provoque bloqueos en la transmisión nerviosa.

Hemos visto que el ENG muestra el potencial de acción resultante de activar las fibras de grueso calibre por medio de un estímulo eléctrico. Si se ha reducido el número de axones capaces de responder al estímulo, el resultado será un potencial de tamaño reducido. Como la mielina de los axones que quedan es normal, la velocidad de conducción estará conservada, aunque si parte de los axones anulados o dañados eran los de conducción más rápida, la velocidad de conducción puede verse ligeramente afectada.

Si hay una marcada desmielinización en los axones, se perderá la propiedad de la conducción saltatoria, la que confiere rapidez a la transmisión del estímulo eléctrico, por lo que el resultado será una reducción importante de la velocidad de conducción. Clásicamente, y de acuerdo con estos conceptos, el ENG ha tipificado los hallazgos en uno de los dos grandes grupos: neuropatía axonal y neuropatía desmielinizante.

Este esquema es actualmente demasiado simple y su utilidad es apenas didáctica. En la realidad las neuropatías rara vez son solo de un tipo, dado que puede haber desmielinización secundaria a un daño axonal y viceversa. Además, su correlación neurofisiológica clásica ha dejado de ser aceptada como verdad indiscutible, al descubrirse, por ejemplo, que el potencial puede ver reducida su amplitud también cuando hay desmielinización. La tendencia actual es admitir estas limitaciones y etiquetar como “neuropático” un nervio con un ENG patológico, cuando la naturaleza de sus alteraciones no está suficientemente clara (11).

4.3. El electroneurograma en la EG

En la EG de tipo 3 puede haber una polineuropatía, cuya patogenia probablemente guarda relación con la referida en otras enfermedades lisosomales, como la GM2-gangliosidosis o la deficiencia de hexosaminidasa A y B. En su trabajo sobre la enfermedad de Tay-Sachs de inicio tardío, Shapiro y cols. proponen que también en este caso podría ocurrir un acúmulo de sustancias no degradadas en el cuerpo neuronal, que interfiere con el transporte axonal de nutrientes y factores tróficos a las porciones distales de los nervios periféricos, resultando en una neuropatía axonal (12). Otro hallazgo referido, la disminución de la amplitud de los potenciales de nervios motores, la relaciona con la pérdida de neuronas motoras en el asta anterior de la médula, y la diferencian de la polineuropatía sensitivomotora distal clásica.

En la EG no neuropática ya hay varios trabajos que comunican la existencia de neuropatías clínicas o subclínicas en una proporción mayor de la esperada en la población general, y también se ha visto la misma disminución de amplitud en ramas motoras en una proporción de pacientes cercana al 30 % (13,14). En nuestra serie hemos comprobado la existencia de alteraciones morfológicas, de amplitud y área de distinta intensidad en pacientes con EG1 sin clínica de neuropatía periférica. Estas alteraciones se limitaban a nervios motores, con normalidad absoluta de los nervios sensitivos (Fig. 5).

4.4. El rendimiento de la ENG en los ensayos clínicos

En palabras de Asa J. Wilbourn, de Cleveland OH, “los estudios de conducción nerviosa son decepcionantemente fáciles de hacer”. Un gran número de errores y omisiones son posibles al hacer un ENG, y también al valorarlo, con las consecuencias que esto tiene para el manejo del caso clínico. Para garantizar la validez de los hallazgos es fundamental minimizar el número de exploradores, contar con su compromiso de atenerse a normas estrictas desde el punto de vista técnico y consensuar el protocolo de exploraciones que se deben hacer en cada caso. Solo así se minimizará la variabilidad de los resultados.

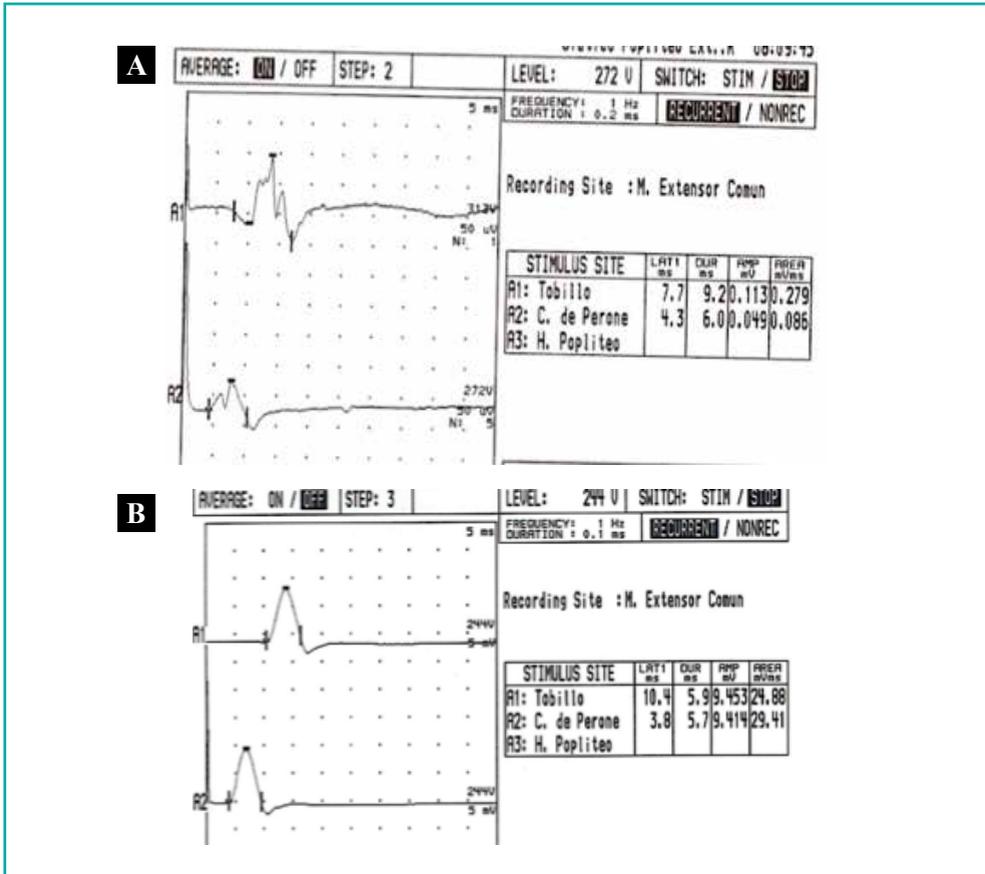


Figura 5. Ejemplos de ENG en GDI. A. Electroneurograma patológico en nervio peroneo común, con importante reducción de amplitud y área, y con anomalías morfológicas llamativas; no tiene correlación clínica. B. Electroneurograma normal del mismo nervio en otro paciente GDI.

5. OTRAS EXPLORACIONES NEUROFISIOLÓGICAS

La Neurofisiología Clínica dispone de otras formas de explorar estructuras nerviosas que eventualmente podrían mostrar información útil para detectar alteraciones tanto clínicas como subclínicas o paucisintomáticas.

Por ejemplo, Seidova y cols. demuestran la existencia de alteraciones retinianas en una paciente con EG1 que había sido esplenectomizada años antes (15). Estas alteraciones eran visibles en la exploración oftalmológica y también en el electrorre-

tinograma, que es un test neurofisiológico que explora la retina central y la periférica por separado.

Otra exploración de interés es el reflejo del parpadeo (*blink reflex*), que consiste en aplicar un estímulo eléctrico sobre una rama del nervio trigémino, con recogida en la musculatura inervada por el nervio facial. Esta prueba es informativa no solo en casos de lesión periférica de alguno de los pares craneales implicados, sino también en patología central con disfunción de estructuras suprasegmentarias. Se sabe que el reflejo del parpadeo se altera en estados de demencia y en parkinsonismos. En estos casos podría tener interés estudiar el comportamiento de la respuesta a lo largo de la exploración. En condiciones normales se produce una habituación al tercer o cuarto estímulo, pero en estos pacientes se ve una persistencia anormal de la respuesta que se debe a un fallo en la inhibición superior, dando lugar a una hiperexcitabilidad que modifica el comportamiento del reflejo normal (16).

Un ruido inesperado e intenso induce una respuesta conocida como “reacción de sobresalto”, que no es sino un reflejo troncoencefálico que provoca cambios autonómicos y contracciones musculares. Tanto la exageración o persistencia del sobresalto –en la atrofia multisistémica– como su atenuación o extinción precoz –demencia con cuerpos de Lewi o parkinsonismos– son signos que traducen una disfunción de núcleo reticular caudal o de sus vías de propagación, en el tronco del encéfalo y en la médula, y que pueden ser registradas en laboratorio.

Tanto el reflejo del parpadeo como el test del sobresalto son muy interesantes desde un punto de vista conceptual, porque abordan localizaciones que pueden verse afectadas en la EG. El inconveniente es que en ambas intervienen múltiples redes neuronales sujetas a control o modulación por parte de centros superiores –corteza y ganglios basales–, por lo que su realización bajo condiciones controladas es exigente y laboriosa. Además, sobre todo en el caso de la reacción de sobresalto, hay dudas sobre su utilidad real, al no haber aún un acuerdo sobre el comportamiento de la prueba en distintas entidades.

En cualquier caso, si la afectación neuropática en la EG puede ser menor, atípica o tardía, y si hay signos previos –como los ofrecidos por la Neurofisiología Clínica– cuya evolución puede ser controlada de forma sencilla, parece razonable utilizar los de mayor rendimiento y seguir investigando el resto, ante la posibilidad de que los tratamientos emergentes puedan modificar la evolución natural de la enfermedad también en el terreno neurológico.

PUNTOS CLAVE

- La Neurofisiología Clínica abarca una serie de técnicas que exploran la función del sistema nervioso.
- Las alteraciones neurológicas presentes en los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden ser documentadas utilizando las técnicas adecuadas a cada caso.
- Los resultados patológicos no son específicos de la enfermedad de Gaucher.

RECOMENDACIONES

- Las alteraciones subclínicas detectadas en determinadas pruebas pueden preceder a los síntomas y signos neurológicos y deben ser consideradas como señales de alarma.
- El mayor conocimiento de las complicaciones neurológicas en la enfermedad de Gaucher permite definir las exploraciones neurofisiológicas consideradas de utilidad en los pacientes y utilizarlas para su seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton P T. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55:23-36. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04406.x.
2. Tüzün E, Baykan B, Gürses C, Gökyigit A. Longterm follow-up of electroencephalographic and clinical findings of a case with Gaucher's disease type 3a. *Seizure*. 2000;9(7):469-72.
3. Capablo JL, Franco R, De Cabezón AS, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurologic Improvement in a Type 3 Gaucher Disease Patient Treated with Imiglucerase/Miglustat Combination. *Epilepsia*. 2007;48: 1406-8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01074.x.
4. Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia*. 2009;50:29-36. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02117.x.
5. Miyata R, Watanabe A, Hasegawa T, Kohyama J. Neurophysiological analysis in an 18-month-old girl with Gaucher's disease type 2 No To Hattatsu. 2006;38(4):289-93.
6. Mercimek-Mahmutoglu S, Gruber S, Rolf's A, Stadlbauer A, Woeber C, Kurnik P, et al. Neurological and brain MRS findings in patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2007;91(4):390-5.
7. Garvey MA, Toro C, Goldstein S, Altarescu G, Wiggs EA, Hallett M, et al. Somatosensory evoked potentials as a marker of disease burden in type 3 Gaucher disease. *Neurology*. 2001; 13;56(3):391-4.
8. Anna P, Giancarlo P, Pietro B, et al. Study of Multimodal Evoked Potentials in Patients With Type 1 Gaucher's Disease *Journal of Child Neurology*. 2005;20(2)124-8.

9. Kaga K, Ono M, Yakumaru K, Owada M, Mizutani T. Brainstem pathology of infantile Gaucher's disease with only wave I and II of auditory brainstem response. *J Laryngol Otol.* 1998;112(11):1069-73.
10. Tantawy AA, Sherif EM, Adly AA, Hassanine S, Awad AH. Evoked potentials and neurocognitive functions in pediatric Egyptian Gaucher. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(6):1025-37. DOI: 10.1007/s10545-013-9597-z.
11. Hatice T, Kirsten P, Birger J, Anders FF. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies *Clinical Neurophysiology.* 2007;118:2383-92.
12. Shapiro BE, Logigian EL, Kolodny EH, Pastores. GM Late –Onset Tay-Sachs disease: the spectrum of peripheral neuropathy in 30 affected patients. *Muscle Nerve.* 2008;38:1012-15.
13. Capablo JL, Sáenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P; Spanish Group on Gaucher Disease. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):219-22.
14. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):641-5.
15. Seidova SF, Kotliar K, Foerger F, Klopfer M, Lanzl I. Functional retinal changes in Gaucher disease. *Doc Ophthalmol.* 2009;118(2):151-4. DOI:10.1007/s10633-008-9142-9.
16. Pearce JMS. Observations on the Blink Reflex. *Eur Neurol.* 2008;59:221-3.

12

CAPÍTULO

ENFERMEDAD DE GAUCHER Y NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Alejandro Andrés Gracia, Leticia Tardín Cardoso y Javier Banzo Marraco

La enfermedad de Gaucher tiene traducción en diversas manifestaciones clínicas y una de las más relevantes son los trastornos del movimiento.

1. CONSIDERACIONES CLÍNICAS SOBRE EL MOVIMIENTO

La regulación y control del movimiento es un sistema complejo en el que intervienen diversas estructuras nerviosas y cerebrales, así como una variedad de receptores y neurotransmisores que permiten una regulación y control fino del movimiento. Un fallo en alguna de estas estructuras tiene como consecuencia una alteración del movimiento, bien por pobreza del movimiento como por su exacerbación incontrolada.

1.1. Aspectos anatómicos

El sistema extrapiramidal se encarga de mantener el balance, postura y equilibrio mientras se realizan movimientos voluntarios. También controla los movimientos asociados o involuntarios. Por lo tanto, este sistema tiene por función el control automático del tono muscular y de los movimientos asociados que acompañan a los movimientos voluntarios, que están regidos por el sistema piramidal.

Dentro de este sistema nos encontramos los núcleos caudado, putamen, pálido, subtalámico, rojo, así como el puente y la sustancia negra entre otros (1). Las neuronas dopaminérgicas se proyectan desde la sustancia negra en el meséncéfalo hacia el estriado (putamen y núcleo caudado) y constituyen la vía nigroestriatal (2) (Fig. 1).

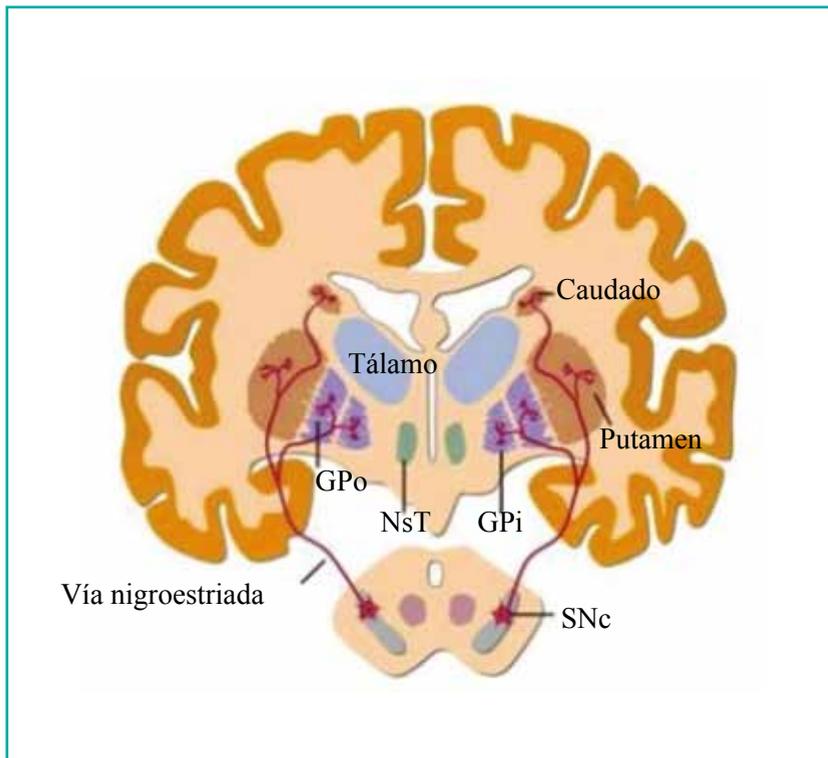


Figura 1. Esquema de la vía nigroestriatal.

1.2. Neurotransmisores

Los neurotransmisores implicados en la función del sistema extrapiramidal son principalmente la dopamina (activa cinco tipos de receptores celulares D1 –efecto activador–, D2 –efecto inhibitor–, D3, D4 y D5), que principalmente se localiza en la sustancia negra y en el núcleo caudado; la serotonina (3) (con efecto coadyuvante con la dopamina); la acetilcolina, que se localiza en el núcleo caudado y putamen, y el ácido gamma-aminobutírico o GABA, localizado en el globos pálido y sustancia negra (Fig. 2).

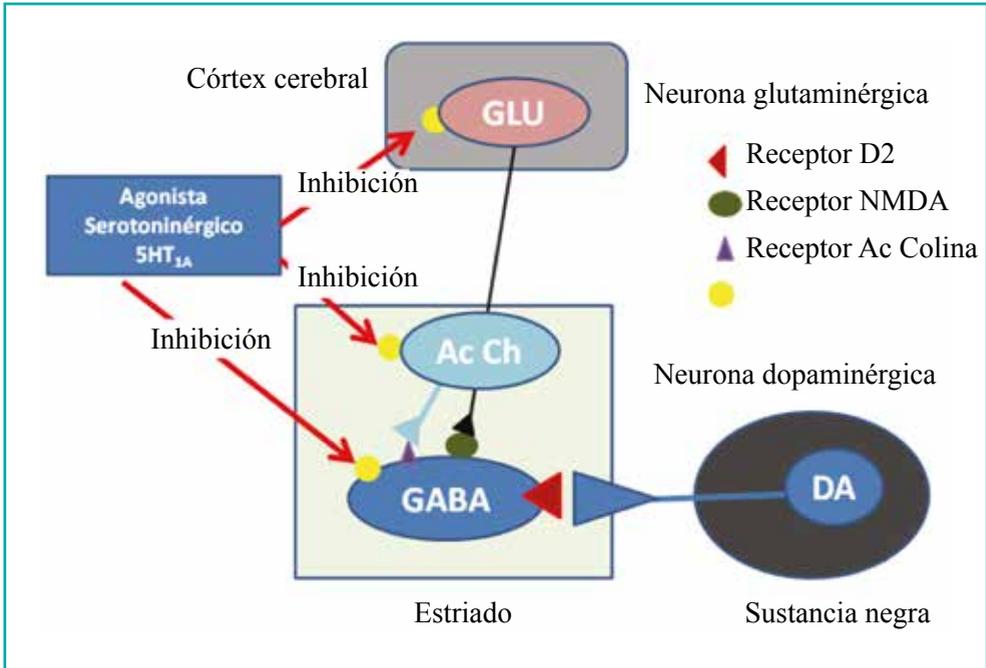


Figura 2. Esquema de la neurotransmisión en el sistema extrapiramidal (3).

1.3. Etiología de la alteración del movimiento

Existen numerosos procesos patológicos y enfermedades que pueden originar un daño en las estructuras anatómicas involucradas en el control del movimiento, entre ellas causas infecciosas, enfermedades desmielinizantes, procesos vasculares, tumores tanto primarios como metastáticos, agentes tóxicos, yatrogenia, enfermedades degenerativas, etcétera.

1.4. Fisiopatología

Todas las etiologías comentadas pueden provocar un daño en las estructuras involucradas en el control del movimiento y podemos dividirlos en dos grupos a efectos prácticos, en función de la estructura afectada (4) (Fig. 3):

- Lesión nigroestriatal:
 - Enfermedad de Parkinson.
 - Parkinsonismo atípico.
 - Demencia de cuerpos de Lewy.

- Sin lesión nigroestriatal:
 - Discinesias: *mioclonus*, tics, corea, atetosis y distonía.
 - Temblor esencial.
 - Parkinsonismo vascular.
 - Parkinsonismo farmacológico.
 - Enfermedad de Alzheimer asociada a parkinsonismo.

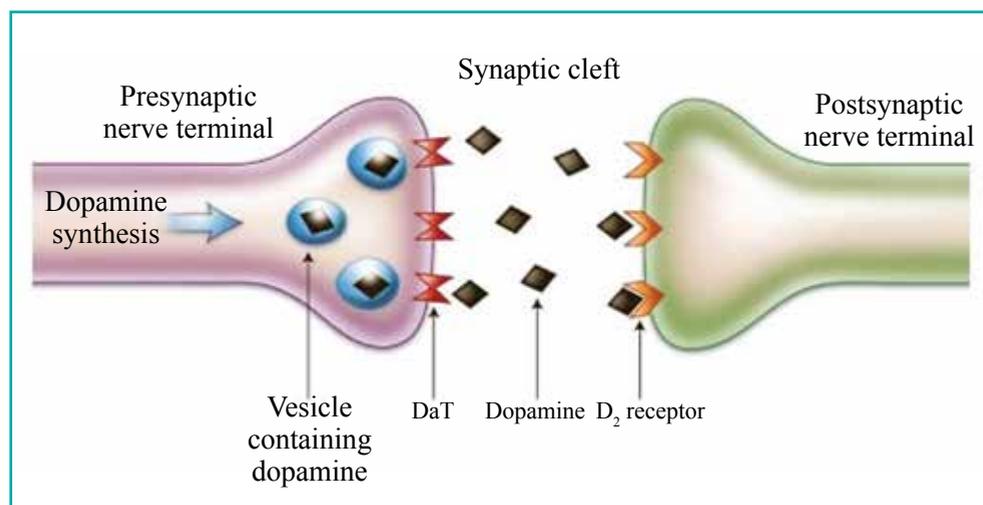


Figura 3. Esquema de la vía dopaminérgica, cuya alteración está implicada en los parkinsonismos. Tomada de: Booth y cols. (4).

Es importante diferenciar un origen u otro para establecer el tratamiento más óptimo, ya que entidades de origen distinto pueden desarrollar una clínica similar, como ocurre en el temblor esencial, que es el desorden del movimiento más frecuente, y en el caso de la enfermedad de Parkinson, que es el segundo proceso más frecuente.

1.5. Parkinsonismo

Se trata de un grupo de enfermedades neurológicas crónicas, caracterizadas por la pérdida de la función motora como consecuencia de la degeneración de las neuronas responsables por el control del movimiento, principalmente de la vía nigroestriatal, con pérdida neuronal y gliosis reactiva (5).

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson depende de signos clínicos, valoración de criterios de inclusión y exclusión y de la respuesta a la levodopa (6).

La clínica de esta entidad incluye síntomas como la hipocinesia, el temblor, la rigidez y la dificultad para caminar (4). De tal manera que podemos hablar de síndromes parkinsonianos en los que nos podremos encontrar cuadros clínicos similares motivados por patologías en algunos casos de etiología muy variada, dependiendo del lugar de asiento del proceso patológico (2,5-7):

- Enfermedad de Parkinson idiopática (EP).
- Temblor esencial (TE).
- Parkinsonismo vascular.
- Síndrome de Parkinson plus:
 - Atrofia multisistémica (AMS).
 - Parálisis supranuclear progresiva (PSP).
 - Degeneración corticobasal (DCB).
 - Demencia de cuerpos de Lewy (DCL).

2. LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher, de carácter recesivo, es como ya se ha visto en otros capítulos una de las enfermedades más frecuentes por depósito lisosomal, con una prevalencia estimada de 1/40.000-50.000 nacidos vivos (8). La alteración genética producida en el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA*) se traduce en una disminución de la actividad de la enzima β -glucosidasa (glucosilceramidasa), y produce una acumulación de glucocerebrósidos en los lisosomas de los macrófagos en el organismo, en concreto de la glicosilceramida. Este depósito lisosomal produce un incremento de la secreción de las interleucinas IL-1 β y IL-6, como evidenciaron Aflaki E y cols. (9). Los fenómenos inflamatorios que se desencadenan, la disregulación de la autofagia de los lisosomas depositados, la activación de la molécula p65-NF-kB en el núcleo, que promueve la activación de más citocinas inflamatorias, así como el incremento de la IL-1 β , es la base de la afectación de los órganos implicados en la enfermedad de Gaucher y, por tanto, de la implicación y enfermedad del sistema nervioso tanto central como periférico (10).

Esta enfermedad muestra un amplio espectro de expresión fenotípica, desde formas asintomáticas a pacientes que padecen graves alteraciones neurológicas, con complicaciones derivadas de este proceso nosológico, a pesar del tratamiento sustitutivo enzimático.

Clásicamente se ha clasificado esta enfermedad en tres subtipos (Tabla I):

- Tipo 1. Clásicamente se ha considerado que no presentaba afectación neurológica. Es la forma fenotípica más frecuente, y es el principal tipo que presenta la

población judía ashkenazí. Sin embargo, en los últimos años está aumentando el número de publicaciones que informan sobre pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 que presentan en menor o mayor medida una serie de alteraciones neurológicas tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico (10).

- Tipos 2 y 3 que sí que mostraban manifestaciones neurológicas:
 - Tipo 2. Se llama también la forma neuropática aguda de la enfermedad de Gaucher o la enfermedad de Gaucher cerebral infantil. Representa un 1 % de los pacientes registrados (10).
 - Tipo 3. Es la forma neuropática crónica y comprende el 5 % de los pacientes. Este tipo de la EG se aprecia principalmente en Europa del norte, Egipto y el este de Asia. Una alta incidencia de la enfermedad de Gaucher se encuentra en la provincia sueca de Norrbotten, de tal forma que se denomina el tipo norbotniano (10).

- Tabla I -

Resumen de las manifestaciones clínicas de los tres tipos de enfermedad de Gaucher (10)

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Inicio de los signos clínicos	Infancia/edad adulta	Infancia	Infancia/adolescencia
Hepatoesplenomegalia	Presente	Presente	Presente
Alta prevalencia	Judíos ashkenazí		Provincia sueca de Norrbotten
Participación ósea	Presente	Ausente	Presente
Signos oculares	Ausente	Presente	Presente
Participación neurológica	Muy leve o ausente	Severa	Leve
Otros órganos afectados	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis hepática - Hipertensión pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Hidrops</i> - Ictiosis congénita 	<ul style="list-style-type: none"> - Calcificaciones cardíaca y vascular
Esperanza de vida con o sin terapia	Infancia precoz o tardía	Menos de 2 años	Variable, hasta la vida adulta
Respuesta a la terapia de reemplazo enzimático	Buena	Pobre, no indicada	Variable

3. LA ENFERMEDAD DE GAUCHER Y LOS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Diversos estudios y trabajos han analizado no solo la prevalencia de los trastornos neurológicos en los pacientes afectados por esta patología, sino también en los familiares. De tal forma que Giraldo y cols. (11) analizaron en su trabajo la prevalencia de las alteraciones neurológicas, con especial atención en la enfermedad de Parkinson, en los pacientes afectados y sus familiares utilizando como método de trabajo la realización de un cuestionario entre médicos, pacientes y familiares. Sus resultados (Fig. 4) mostraron una variedad de alteraciones neurológicas, destacando la elevada prevalencia de la enfermedad de Parkinson entre familiares y pacientes con enfermedad de Gaucher, aunque el déficit de concentración, la polineuropatía y la incoordinación, fueran las manifestaciones neurológicas más frecuentes.

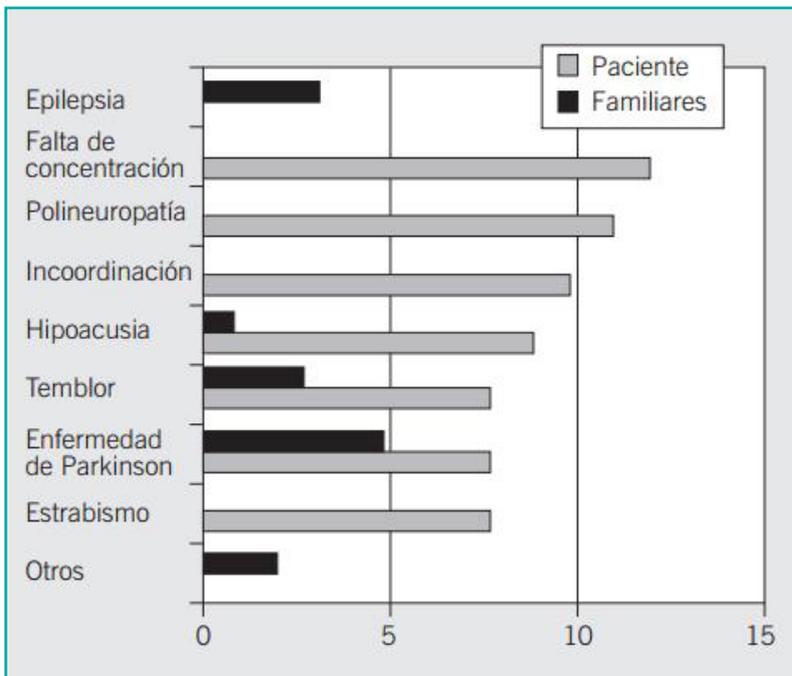


Figura 4. Distribución de las alteraciones neurológicas en pacientes con EG de tipo 1 y en sus familiares (11).

Otros autores como Biegstraten M y cols. (12) muestran también que el término “no neuronopático” no parece adecuado al referirse a los pacientes que sufren el tipo 1 de EG, si bien es cierto que los signos y síntomas asociados al tipo 1 son totalmente

diferentes y, en la mayoría de los casos, menos graves que en los tipos 2 y 3. En cuanto a lo que se refiere a la asociación entre EG y parkinsonismo, establecen que pacientes con síntomas leves pueden desarrollar un parkinsonismo precoz y agresivo, asociado a alteraciones cognitivas y refractario al tratamiento estándar. Así todavía, el tipo 1 se puede clasificar como un fenotipo separado. De hecho, la mutación en los alelos que contienen la sustitución N3705 está asociada con el tipo de la EG 1. De este modo, el tipo de mutación puede determinar el tipo de EG. Sin embargo, parece haber otros factores además de los genéticos, que afectan a la expresión fenotípica, de tal forma que esta puede variar entre los hermanos, incluso en casos de gemelos idénticos.

Kono S y cols. (8), así como Elstein y cols. (13), confirman la asociación entre EG y enfermedad de Parkinson, considerando que existe asociación con el tipo 1, pero van más allá y comprueban la existencia de mutaciones en la glucocerebrosidasa en los pacientes con EP.

También Biegstraten M y cols. (14), en otro trabajo, afirman la presencia de déficits cognitivos en el tipo 1 de la enfermedad de Gaucher, pero con significado clínico incierto.

3.1. Clínica neurológica en los pacientes con enfermedad de Gaucher

Clínica relacionada con el sistema nervioso central: estrabismo, fallo de la mirada sacádica, parálisis supranuclear de la mirada, lentitud del seguimiento de objetos, hipertonía, rigidez, opistótonos, parálisis bulbar, convulsiones, ataxia, mioclonos, demencia y retraso mental.

Enfermedad de Parkinson. En relación con la variante de la enfermedad de Parkinson que presentan estos pacientes, su aparición es más precoz que en aquellos que no presentan enfermedad de Gaucher y se controla peor con el tratamiento antiparkinsoniano (levodopa).

Se produce un espectro de fenotipos de enfermedad de Parkinson, la mayoría del tipo acinéutico (10,13). Hay que apuntar que la enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurológica en la población general (1). Se trata de una enfermedad de base multifactorial, y existe una relación estrecha entre determinados defectos genéticos y la sensibilidad a los factores ambientales. Se ha descrito una mayor incidencia de enfermedad de Parkinson no solo en los pacientes afectados (10), sino también en familiares de pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher. De tal forma que no solo aquellos que presentan la enfermedad de Gaucher, sino también aquellos que presentan mutaciones en el gen de la EG, aunque no la desarrollen, así como los pacientes que presentan enfermedad de Gaucher de tipo 1, pueden tener mayor riesgo de presentar enfermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy (8). De forma

análoga, se ha encontrado una mayor frecuencia de mutaciones en el gen de la *GBA* en pacientes con enfermedad de Parkinson, frente a la población general.

Los cambios neuropatológicos que presentan los pacientes con fenotipo 1 de la enfermedad se han evidenciado no solo a nivel clínico, sino también en la autopsia cerebral. De todas formas, se sugiere que las mutaciones del gen *GBA* puede incrementar el riesgo en individuos que de todas formas iban a desarrollar la enfermedad de Parkinson, más que la enfermedad la induzca de *novo*.

Demencia de cuerpos de Lewy (8), aunque con menor frecuencia en relación con la enfermedad de Parkinson. En los tres tipos de enfermedad se ha evidenciado vulnerabilidad selectiva de algunas regiones del hipocampo, córtex y cisura calcarina, con áreas normales adyacentes. La diferencia estriba en el grado de afectación que presentaba cada variante fenotípica, de tal forma que la neurodegeneración predominaba en los tipos 2 y 3, mientras que en el tipo 1 lo que se producía era astrogliosis como única manifestación.

Deficit cognitivo. Biegstraaten y cols. (12) concluyen que la variante fenotípica 1 de la EG desarrolla un déficit cognitivo leve en determinados aspectos como en el poder de atención o en la velocidad de la memoria, reflejando una capacidad más pobre para enfocar la atención o un enlentecimiento en la recuperación de la información de la memoria, en comparación con sujetos o controles sanos del mismo grupo etario, aunque su impacto en la vida diaria no está bien establecido.

Neuropatía periférica. En la EG de tipo 1 parece haber mayor incidencia de neuropatía periférica que en la población general (11). En la de tipo 2 la forma típica neuropática presenta una enfermedad neurológica severa y generalmente es mortal a los dos años de edad (15) y suele ser más severo que el que presenta en el tipo 3. Y la de tipo 3 es la forma neuropática crónica y tiene un inicio más tardío que la 2. Sin embargo, en ocasiones puede empezar tan precozmente como los dos años de edad, aunque la progresión es muy lenta. El síntoma más precoz de afectación del sistema nervioso central se puede evidenciar al realizar un detallado examen neurológico, que revela déficits como anormalidades en el movimiento ocular rápido, estrabismo, parálisis bulbar y paresias (10).

Los niños con anormalidades en los movimientos sacádicos tienden a mover la cabeza al lado de su mirada.

La progresión neurológica está marcada por hipertonia severa, rigidez, opistótonos, dificultad a la deglución y convulsiones.

Se han descrito tres subtipos del tipo 3:

– Tipo 3a: se caracteriza por demencia progresiva, ataxia y *mioclonus*.

- Tipo 3b: predomina la extensa afectación visceral y afectación ósea. La participación del SNC se limita a parálisis supranuclear de la mirada (fallo en la mirada sacádica, con giro compensatorio de la cabeza), únicamente o con un lento y progresivo síndrome neurodegenerativo.
- Tipo 3 c: es la forma cardiovascular; es rara y se caracteriza por parálisis supranuclear de la mirada a nivel neurológico. Su fenotipo se asocia a homocigosidad para la mutación *D409H*, fundamentalmente en la población mediterránea.

3.2. Clínica neurológica en los familiares de pacientes con enfermedad de Gaucher

Giraldo y cols. (11), ya en un estudio, muestran una prevalencia global de manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 del 32,6 %, mientras que en sus familiares alcanza el 13,5 %, siendo estas cifras superiores a las de la población general.

Dentro de estas manifestaciones nos encontramos en los familiares de enfermedad de Gaucher:

- Epilepsia.
- Hipoacusia.
- Temblor.
- Enfermedad de Parkinson.
- Estrabismo.
- Otras manifestaciones.

4. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE LA NEUROIMAGEN

La asociación entre alteración neurológica y enfermedad de Gaucher, incluso en el tipo más prevalente, obliga a la realización de técnicas diagnósticas funcionales para diagnosticar dichas alteraciones, sobre todo en un estadio preclínico para poder, cuando sea posible, instaurar un tratamiento precoz (8,11).

En los siguientes apartados expondremos la justificación de la neuroimagen funcional y la participación de la medicina nuclear en el diagnóstico de una de las principales alteraciones neurológicas como son los parkinsonismos.

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) se fundamenta en criterios clínicos bien definidos (4). No obstante, en estadios precoces de la enfermedad, los hallazgos clínicos suelen ser sutiles, monosintomáticos (temblor como único síntoma, por

ejemplo) o equívocos, lo que muchas veces no permite establecer un diagnóstico correcto. Asimismo, la detección de la enfermedad preclínica puede ser aún más desafiante (7,8).

Las técnicas de medicina nuclear pueden ayudar a establecer un diagnóstico correcto en muchos casos de diagnóstico clínico incierto, informando de forma temprana sobre el pronóstico de la enfermedad y guiando hacia las terapias adecuadas (4,16,17).

Las exploraciones radiológicas convencionales (TC y RM) no permiten el diagnóstico precoz de la EP, ya que usualmente las anomalías estructurales están presentes en estadios tardíos de la enfermedad. Las técnicas más avanzadas como la RM volumétrica, RM con espectroscopia de protones, imágenes de difusión, relaxometría, etc., pueden auxiliar en el diagnóstico diferencial, pero necesitan validación y no son de uso rutinario (7,16).

La imagen molecular mediante procedimientos de medicina nuclear identifica las alteraciones de la neurotransmisión dopaminérgica que están presentes en casi todos los parkinsonismos degenerativos. A través del uso de ligandos específicos, las técnicas de SPECT y PET permiten la evaluación de la integridad, número y densidad de terminales dopaminérgicos presinápticos y receptores dopaminérgicos postsinápticos (7,16).

De forma breve, podemos resumir la aportación de la neuroimagen funcional en las siguientes situaciones (16):

- Permite un *diagnóstico precoz* al establecer un diagnóstico de certeza en casos de parkinsonismo incierto en los que la sintomatología es sutil o inespecífica. Síntomas preclínicos que pueden observarse en la EP:
 - Síndrome de piernas inquietas.
 - Disonía de miembros inferiores.
 - Omalgia.
 - Depresión.
 - Trastornos del movimiento.
 - EP enmascarada por drogas.
- Establece *diagnóstico diferencial* entre las diversas causas de trastornos del movimiento, como el temblor esencial, el parkinsonismo farmacológico, el parkinsonismo vascular, síndromes parkinsonianos, parkinsonismo psicógeno y la distonía sensible a levodopa.
- Realiza *diagnóstico preclínico* de EP, especialmente útil en pacientes de riesgo:
 - Portadores del gen Parkin.
 - Casos de Parkinson en familiares.
 - Estudio de gemelos.

La imagen molecular también informa sobre la severidad y progresión de la enfermedad, posibilitando establecer la estrategia terapéutica más adecuada.

5. PROCEDIMIENTOS EN MEDICINA NUCLEAR

5.1. Fundamentos

La neuroimagen funcional posibilita la evaluación de la sinapsis dopaminérgica a todos sus niveles (2).

5.1.1. Terminal nigroestriatal presináptico

Su integridad puede ser estudiada a través de sus diferentes funciones (2, 15):

- PET con fluorodopa (^{18}F -DOPA): refleja la actividad de la DOPA-decarboxilasa, que es la enzima responsable por la conversión de DOPA a dopamina y la capacidad de reserva de dopamina.
- Dihidrotetrabenzamina: estudia el transportador vesicular de monoamina de tipo 2.
- DAT/SCAN[®]: los análogos de la cocaína y los no derivados de la cocaína (como el metilfenidato) se ligan con alta afinidad y selectividad a los transportadores presinápticos (DAT). El DAT es responsable de la recaptación de la dopamina en la hendidura sináptica, de tal forma que el estudio del DAT *in vivo* informa sobre la integridad del terminal dopaminérgico presináptico. Entre los análogos de la cocaína destaca el ^{123}I -FP-CIT (fluoropropil-carboximetil-Iodofenil-nortropano/ ^{123}I -Ioflupano o DATscan[®]), que es el trazador rutinariamente utilizado en la práctica clínica (2,15).

5.1.2. Terminal nigroestriatal postsináptico

Los radiotrazadores PET como el ^{11}C -raclopride y de SPECT como la ^{123}I -IBZM se ligan a los receptores de dopamina D2. Las exploraciones con raclopride y con IBZM posibilitan diferenciar entre enfermedad de Parkinson degenerativa de las otras causas de parkinsonismo como la atrofia multisistémica, la pàralisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la demencia de cuerpos de Lewy. En estas entidades, al contrario que en la EP idiopática, existe afectación postsináptica concomitante (2).

Debido a su disponibilidad, sensibilidad y especificidad, la exploración cerebral con DAT/SCAN[®] es la técnica más utilizada en el estudio de pacientes con sospecha clínica de parkinsonismo. Este procedimiento permite con gran fiabilidad detectar lesión presináptica de la vía nigroestriatal, siendo de especial ayuda en los parkinsonismos

incierto, como puede ocurrir en los estadios iniciales del parkinsonismo, casos de mala respuesta a L-DOPA, pacientes con multipatología (lesión de la neurona motora, enfermedad cerebrovascular, etc.) y EP en pacientes jóvenes. También posibilita establecer un diagnóstico diferencial entre EP y otras causas de parkinsonismo que no cursan con lesión de la vía nigroestriatal, como el temblor esencial, la mayoría de los parkinsonismos vasculares, los parkinsonismos farmacológicos o psicogénicos. Asimismo es de especial interés en el estudio del parkinsonismo asociado a demencia, como la demencia de cuerpos de Lewy en la que existe afectación de la vía nigroestriatal y la enfermedad de Alzheimer en la que el parkinsonismo ocurre por otros mecanismos (2,4).

5.1.3. Inervación miocárdica

Otra exploración que puede utilizarse en el diagnóstico de la EP es el estudio de la inervación miocárdica mediante ^{123}I -MIBG que está alterada en los pacientes afectados de EP (18).

5.2. El SPECT cerebral de transportadores dopaminérgicos presinápticos: el DAT/SCAN®

5.2.1. Farmacocinética

El ioflupano- ^{123}I es rápidamente aclarado por la sangre tras la administración intravenosa; solo un 5 % de la actividad administrada permanece en la sangre a los 5 minutos posteriores a la inyección. La captación por el cerebro es rápida, alcanzando aproximadamente un 7 % de la actividad inyectada a los 10 minutos posteriores a la inyección y disminuye a un 3 % después de 5 horas. La máxima concentración del radiofármaco en los cuerpos estriados ocurre 3 horas después de su administración. Aproximadamente un 30 % de la actividad total en el cerebro se atribuye a la captación por el cuerpo estriado. A las 48 horas posteriores a la inyección, aproximadamente un 60 % de la radiactividad inyectada es excretada en la orina, con una excreción fecal calculada en aproximadamente un 14 % (2,19).

5.2.2. Interferencias medicamentosas

Dado que el ioflupano se une a transportadores de dopamina, los medicamentos que se unen al transportador de dopamina con alta afinidad podrían, por ello, interferir en el diagnóstico con este trazador. Estos incluyen anfetamina, benztropina, bupropiona, cocaína, mazindol, metilfenidato, fentermina y sertralina. Los medicamentos que no mostraron interferencias con las imágenes durante los ensayos clínicos fueron amantadina, benzexol, budipina, levodopa, metoprolol, primidona, propanolol y selegilina. Los agonistas y antagonistas dopaminérgicos que actúan en los receptores de dopamina postsinápticos no parecen interferir con las imágenes (2,16,19).

5.2.3. Preparación del paciente

Para minimizar el potencial de dolor en el lugar de la inyección durante la administración, se recomienda una inyección intravenosa lenta (no menos de 15-20 segundos) en una vena del brazo.

Los pacientes deben ser sometidos a un tratamiento apropiado de bloqueo tiroideo previo a la inyección para minimizar la captación tiroidea de yodo radiactivo, por ejemplo mediante la administración oral de, aproximadamente, 120 mg de yoduro potásico de 1 a 4 horas antes de la inyección y de nuevo a las 12-24 horas tras la inyección del trazador (19).

5.2.4. Adquisición de imágenes

Las imágenes SPECT deben realizarse entre las 3 y las 6 horas posteriores a la inyección. Las imágenes deben ser obtenidas usando una gammacámara con un colimador de alta resolución y usando un fotopico de 159 keV y una ventana de energía de $\pm 10\%$. En el muestreo angular no deben adquirirse menos de 120 imágenes en 360 grados preferentemente. Para colimadores de alta resolución el radio de rotación debe ser estable y permanecer tan pequeño como sea posible (normalmente 11-15 cm). Estudios experimentales con un fantoma estriatal sugieren que las imágenes óptimas se obtienen con la selección de un tamaño de matriz y de zoom tales que den lugar a un tamaño de pixel de 3,5-4,5 mm, para los sistemas actualmente en uso. Se deben recoger un mínimo de 500.000 cuentas para obtener imágenes óptimas (19).

5.2.5. Interpretación

Una vez procesado el estudio, deben tenerse en cuenta las siguientes características de las imágenes obtenidas:

1. Forma: las imágenes normales de los cuerpos estriados se caracterizan por dos áreas simétricas en forma de media luna de igual intensidad.
2. Tamaño: usualmente el tamaño de los estriados es muy similar.
3. Contorno: bien definido.
4. Fondo: en los estudios normales, la actividad de fondo es mínima.
5. Captación: homogénea en ambos estriados.

La información que proporciona al clínico es si hay o no lesión nigroestriatal. El SPECT con DAT/SCAN® patológico traduce degeneración dopaminérgica presináptica que es de predominio putaminal y puede ser unilateral o bilateral, simétrica o asimétrica, izquierda o derecha (2,16) (Fig. 5).

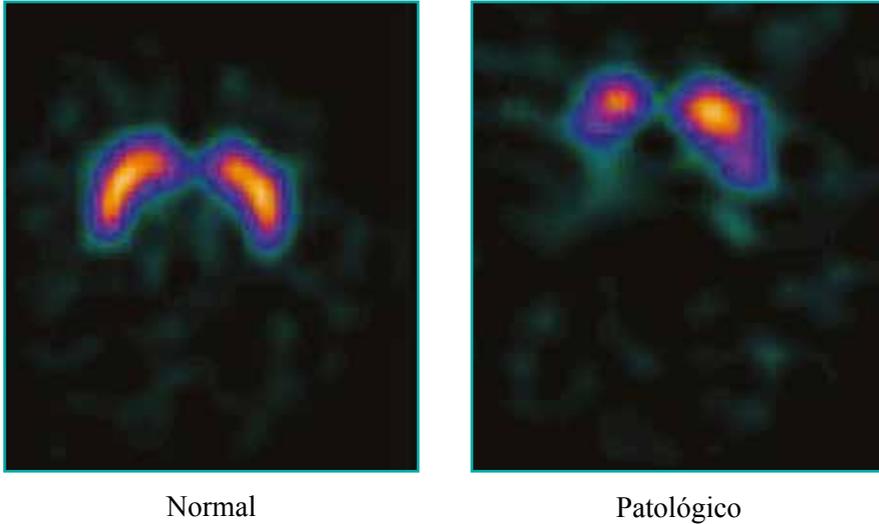


Figura 5.

5.3. Utilidad del DAT/SCAN® en el parkinsonismo farmacológico

No se puede concluir este apartado sin explicar brevemente la importancia que tiene el parkinsonismo farmacológico, como factor confusor, en los pacientes con enfermedad de Gaucher o en sus familiares y que es vital reconocer en pacientes muchas veces con tratamientos farmacológicos múltiples.

El parkinsonismo inducido por fármacos es una entidad bastante común que normalmente no se diagnostica, sobre todo en personas mayores. Sus manifestaciones clínicas son muy similares a las del Parkinson. Los fármacos usualmente implicados en el parkinsonismo inducido por fármacos son los neurolépticos (sulpirida, cleboprida, etc.), algunos antagonistas de los canales de calcio (especialmente la flunaricina y cinaricina) y los depletores de aminas (reserpina y tetrabenacina) (2).

El periodo entre la toma de la medicación y el inicio de los síntomas puede variar, desde unos días hasta algunos años (2).

Tras la suspensión del fármaco, en un 60-70 % de los pacientes, los síntomas remiten, pero en algunos casos la recuperación puede tardar incluso años (2).

En la mayoría de los casos el parkinsonismo farmacológico ocurre por un bloqueo de los receptores de dopamina postsinápticos y se considera que este efecto es reversible. El SPECT cerebral con DAT/SCAN®, dado que la reserva dopaminérgica está conservada en estos pacientes, es normal y no varía con la existencia o no de síntomas, tampoco con la toma o retirada del fármaco (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabeza y Cuello. En: Netter FH editor. Atlas de Anatomía Humana. 6ª Ed. Barcelona: Elsevier-Mason; 2015. p. 1-151.
2. García Solís D. Imagen de neurotransmisión dopaminérgica en los síndromes parkinsonianos. *Rev Esp Med. Im Mol.* 2005;24:255-77.
3. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K. Pathophysiological Roles of Serotonergic System in Regulating Extrapyramidal Motor Functions. *Biol Pharm Bull.* 2013 36;1396-400.
4. Booth TC, Nathan M, Waldman AD, Quigley AM, Schapira AH, Buscombe J. The Role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in Parkinsonian Syndromes, Part1. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:229-35.
5. Dickson DW. Parkinson's Disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a009258.
6. Aminoff MJ. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales. En: Harrison: Principios de Medicina Interna. Fauci, Braunwald, Isselbacher et al, editores. Nueva York: McGraw-Hill-Interamericana.
7. Stoessel A. Neuroimaging in the early diagnosis of neurodegenerative disease. *Translational Neurodegeneration* 2012; 13(1):1-5.
8. Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, et al. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. *J Neurol Sci.* 2007;352:181-4.
9. Aflaki E, Moaven N, Borger DK, Lopez G, Westbroek W, Chae JJ, et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. *Aging Cell.* 2015. DOI: 10.1111/accel.12409.
10. Nagral A. Gaucher Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:37-50.
11. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Latre P, García B, Pocovi M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares. *Med Clin.* 2008;131:175-9.
12. Biegstraten M, van Schaik IN, Aerts JMFG, Hollak CEM. 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:337-49.
13. Elstein D, Alcalay R, Zimran A. The emergence of Parkinson disease among patients with Gaucher disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:249-59.
14. Biegstraaten M, Wesnes KA, Luzy C, Petakov M, Mrcic M, Niederau C et al. The cognitive profile of type I Gaucher disease patients. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35: 1093-9.
15. Tripathi M, Dhawan V, Peng S, Kushwaha S et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* 2013; 55:483-92.
16. Tausch K and Poepperl. Nigrostriatal Dopamine Terminal Imaging with Dopamine Transporter SPECT: An Update. *The Journal of Nuclear Medicine.* 2013; 54: 1331-5.
17. Hughes S. Nuclear Medicine Imaging of Brain. *Clinical Medicine.* 2012; 12(4): 364-8.
18. Jiménez-Hoyuela GJM. Aplicaciones neurologicas de la gammagrafia de intervencion miocardica con123-I-MIBG. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30(3):197-204.
19. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu ÖL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:443-50.

13

CAPÍTULO

ESTUDIO DE EVALUACIÓN AUDITIVA, POTENCIALES EVOCADOS Y VIDEONISTAGMOGRAMA, EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Jesús José Fraile Rodrigo

La colaboración del otorrinolaringólogo en el diagnóstico del grado de afectación neurológica en los pacientes con enfermedad de Gaucher se centra, en primer lugar, en la valoración de las alteraciones audiológicas, fundamentalmente de la hipoacusia y, en segundo lugar, en la realización y/o valoración de pruebas que utilizamos de manera habitual en nuestra consulta, como son los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) y la videonistagmografía. Vamos a desarrollar estos aspectos.

1. HIPOACUSIA EN PACIENTES CON GAUCHER

La mayor parte de los autores se han referido sobre todo a las alteraciones de la motilidad ocular en los pacientes con enfermedad de Gaucher que veremos más adelante. Aunque tradicionalmente se había indicado también la posibilidad de afectación auditiva, existen pocas referencias sobre estas posibles alteraciones audiológicas. En el protocolo de consenso europeo para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con Gaucher no está contemplada esta posibilidad (1,2). Kaplan (3) tampoco nombra la asociación entre hipoacusia y enfermedad de Gaucher.

Otros autores como Bamiou (4) revisaron las alteraciones audiológicas en nueve pacientes diagnosticados de Gaucher de tipo 3 y concluyeron que no existían alteraciones en la audiometría tonal, aunque sí en los potenciales evocados auditivos de

tronco cerebral. Cabe concluir pues lo que parece lógico, es decir, que las alteraciones auditivas en los pacientes con Gaucher de tipo 3, cuando aparecen, se deben más a una alteración en el procesamiento central de la información que a una alteración en el receptor del órgano de corti del oído interno.

Aún así, consideramos que debería realizarse una valoración audiológica de estos pacientes mediante una audiometría tonal liminar como prueba audiológica básica, pues es preciso tener en cuenta que la interpretación de otras pruebas, como los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), se modifica dependiendo del estado auditivo del paciente.

Como curiosidad podemos nombrar la existencia en la bibliografía de dos casos publicados con afectación del hueso temporal y del oído medio por neoformaciones, con acúmulos de células de Gaucher que provocaban una hipoacusia de transmisión por disminución en la vibración de la cadena osicular y que inicialmente fueron confundidos con casos infantiles de otoesclerosis (5,6).

2. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO CEREBRAL EN PACIENTES CON GAUCHER

En 1982 Kaga (7) ya describió alteraciones en los PEATC en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 2, dato confirmado seis años después por este mismo autor (8). Desde entonces numerosos trabajos científicos inciden en las alteraciones que aparecen en los PEATC, tanto en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 2 como en los de tipo 3. Lo que no está tan claro es el origen anatómico exacto de la lesión, el significado de su hallazgo y su modificación o no tras el tratamiento de la enfermedad.

Los PEATC constituyen una prueba importante en el diagnóstico de la patología otológica, tanto como prueba objetiva de audición como para descartar la existencia de patología retrococlear. Se realiza de forma que se expone al paciente a un estímulo sonoro intenso, tras el que el ordenador registra las diferencias de potencial eléctrico cerebral desencadenadas por el sonido, mostrándolas en forma de ondas que aparecen en los 10 primeros milisegundos tras cada estímulo. Tras realizar 1.000-2.000 estímulos que se repiten rápidamente, se realiza una suma de estas diferencias de potencial, apareciendo una serie de siete ondas claramente demostrables. Cada una de estas ondas aparece en un determinado recambio neuronal que no se encuentra hoy totalmente definido (9,10), y las más importantes son:

- Onda I: corresponde al nervio coclear.
- Onda III: complejo olivar superior.
- Onda V: terminación del colículo inferior y lemnisco lateral.

De ellas valoramos su existencia o no y su latencia, morfología y amplitud.

Bamiou (4) en su revisión describió que los PEATC realizados con un estímulo de 90 dbHL fueron normales en 3/9 y patológicos en 6/9. En su serie, la onda I estaba presente en 16 de 18 oídos; la onda III estaba normal en 10/18, retrasada en 3/18 y ausente en 5/18; y la onda V estaba normal en 6/18, retrasada en 3/18 y ausente en 9/18. Su conclusión fue que el hallazgo más frecuente era la ausencia o retraso de la onda V, seguida por una ausencia o retraso de la onda III, y que, por lo tanto, el estudio de los PEATC era de utilidad en la enfermedad de Gaucher para delimitar la severidad de la afectación neurológica.

Gawad Tantawy (11) en un estudio sobre 56 pacientes con enfermedad de Gaucher, de los que 20 eran de tipo 3, encontró alteraciones en los PEATC con desaparición de la onda V en el 60 % y aumento de latencia en las ondas I, II y III en todos los casos, además de un aumento en la intensidad del umbral sonoro necesario para desencadenarlas.

Grasso (12) en 8 pacientes con Gaucher de tipo 3 encontró alteraciones en los PEATC en forma de retraso en las latencias y alteración en la morfología de la onda V, lo que indica que se producía un progresivo empeoramiento morfológico del registro conforme avanzaba la enfermedad, con desaparición de la onda V y con aumento progresivo de la latencia en las ondas I, II y III.

Por todo lo anterior, parece claro que en los casos de afectación neurológica de la enfermedad de Gaucher se produce una alteración en el registro de los PEATC, con una tendencia al aumento en la latencia y posterior desaparición de la onda V, que conforme progresa el cuadro va aumentando y afectando a las otras ondas, sobre todo a la I, II y III.

En el protocolo europeo de consenso (1,2) está incluida la realización de PEATC cada 12 meses en pacientes con posible afectación neurológica por la enfermedad.

No está claro qué ocurre con estas alteraciones tras el tratamiento. Nuestro grupo publicó un caso de Gaucher de tipo 3 con progresivo deterioro neurológico que mejoró clínica y exploratoriamente tras el tratamiento ERT (13), pero no se registraron las modificaciones en los PEATC. Altarescu (14) describió cómo de un total de 21 pacientes con Gaucher de tipo 3 tratados con ERT, 19 mantuvieron sus PEATC iguales y solo 2 mejoraron su registro, sin producirse empeoramiento en ningún caso. Sin embargo, Campbell (15), en su estudio sobre 8 pacientes con Gaucher de tipo 3, refiere que todos mostraron deterioro en el registro PEATC a pesar del tratamiento con altas dosis de ERT. Por lo tanto, podemos concluir que no está claro que se pueda producir una mejora en el registro de los PEATC tras el tratamiento medicamentoso.

3. ANOMALÍAS OCULOMOTORAS, VIDEONISTAGMOGRAFÍA Y ENFERMEDAD DE GAUCHER

Ya desde hace muchos años se han descrito alteraciones en la motilidad ocular y en los reflejos óculo-oculomotores en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 3 (neuropática crónica). Estas alteraciones en los movimientos oculares pueden ser:

- Estrabismo.
- Dificultad en generar las sacadas horizontales, la más frecuente, también llamada “apraxia oculomotora”.
- Enlentecimiento de las sacadas.
- Otros signos de patología central (nistagmo vertical).

Desde los trabajos de Herrlin en 1962 (16), Miller en 1973 (17) y Sanders en 1976 (18), junto con multitud de estudios posteriores (19-26), sabemos que existen alteraciones en los reflejos que controlan la movilidad ocular, como respuesta a los movimientos de los objetos en nuestro campo visual. Se ha comprobado también que estas alteraciones no se asocian con un genotipo en concreto (24) y que no son capaces de predecir la severidad de la progresión en la afectación neurológica posterior (25), aunque ya se comenzó muy pronto a resaltar que podían constituir un marcador precoz de afectación neurológica.

Posteriormente, Accardo en 2005 (27) indicó como conclusión de su trabajo que “el análisis de las sacadas oculares puede identificar de forma precoz la afectación neurológica en los pacientes con enfermedad de Gaucher”. Además, según este autor lo verdaderamente importante es que esta alteración “puede preceder en varios años al desarrollo del síndrome neurológico completo”.

Posteriormente, Kaplan y cols. (3) revisaron las recomendaciones para el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher en los niños, y ampliaron el tipo de alteraciones que pueden aparecer en el control motor ocular:

- Fallo en la iniciación de las sacadas horizontales.
- Incapacidad para el control del desplazamiento ocular vertical.
- Seguimiento ocular anormalmente lento.
- Estrabismo convergente.

Como ocurría con los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral, no está claro que se produzca modificación y mejora de las alteraciones oculomotoras tras recibir el paciente el tratamiento oportuno. Aunque se han descrito en la bibliografía casos de mejoría (28), nosotros no hemos sido capaces de comprobar con registro esta mejora, aunque sí hemos visto a un paciente ya tratado, al que no habíamos estudiado

desde el principio de su enfermedad, y cuya familia nos refería que, tras el tratamiento, había presentado una clara mejoría en la fijación visual y en el desplazamiento ocular.

Por otra parte, han aparecido autores que indican que pueden existir alteraciones oculomotoras (de la misma forma que otras manifestaciones como el parkinsonismo) en pacientes que inicialmente habían sido catalogados como Gaucher de tipo 1, lo que ha llevado a pensar en el fenotipo de la enfermedad de Gaucher como un continuo más que como una serie de subgrupos estancos y claramente diferenciados (29-32).

De acuerdo con lo anteriormente indicado, Vellodi, en 2001, y confirmado posteriormente en 2009 (1,2), estableció el consenso europeo para el manejo de la enfermedad de Gaucher neuropática, indicando que la valoración de la movilidad ocular y de los reflejos óculo-oculomotores con registro objetivo de este (mediante videonistagmografía) debía ser realizado y repetido en pacientes con posibilidad de afectación neurológica cada 6 meses (Tabla I).

– Tabla I –

Consenso europeo para un protocolo clínico de actuación para la enfermedad de Gaucher (27)

European Clinical Protocol for Gaucher Disease (*)	
Initial Neurological Assesment of Gaucher Disease And Monitoring:	
1. Clinical examination:	
1. Neurological examination.....	every 3 months
2. Examination of eye movements (VNG).....	every 6 months
3. Neuro-ophthalmological examination	every 12 months
4. Measurement of peripheral hearing.....	every 12 months
2. Brain imaging	
3. Neurophysiology	
1. EEG	
2. PET.....	every 12 months
4. Neuropsychometria (CI).....	every 12 months
<i>Nota: En este consenso está incluido el examen de los movimientos oculares, con registro por videonistagmografía, cada 6 meses, en casos con posibilidad de afectación neurológica.</i>	

La valoración de estas alteraciones en la motilidad ocular se realizaba inicialmente mediante la exploración clínica, con la valoración de los tests oculares de seguimiento rápido o sacádico y lento, y también con el test de impulso cefálico, en el que la ausencia del movimiento sacádico hace que veamos una dificultad en la fijación visual

durante los movimientos rápidos de cabeza. Sin embargo, este test es difícil de valorar y está provocado también por el reflejo vestibulo-ocular o por los reflejos optocinéticos. Por este motivo, aprovechamos una técnica que está ampliamente extendida en los servicios de otorrinolaringología para la valoración del reflejo vestibulo-ocular (del nistagmo) en pacientes con vértigo, como es la videonistagmografía. Pero, ¿cuáles son los reflejos óculo-oculomotores y qué es exactamente la videonistagmografía?

3.1. Movimientos oculares reflejos

El sistema reflejo motor ocular está diseñado para mantener en la región central de la retina diferentes objetos que se mueven en nuestro campo visual. Globalmente constituyen un mecanismo de defensa y alerta ante nuestro entorno.

Hay varios tipos de reflejos motores oculares.

Reflejos oculares de seguimiento (reflejos óculo-oculomotores):

- Sacadas.
- Seguimiento lento.
- Optocinéticos.
- Reflejo vestibulo-ocular.
- Vergencia.

3.1.1. Reflejos oculares de seguimiento (reflejos óculo-oculomotores)

Son los que más nos interesan para el estudio de los pacientes con enfermedad de Gaucher. Constituyen un reflejo defensivo que nos permite ver (y controlar) mejor los objetos en movimiento que están frente a nosotros y que podrían constituir un peligro en potencia. Existen tres tipos:

- *Reflejo sacádico o sacadas*: es un reflejo que origina movimientos oculares rápidos en respuesta a movimientos también rápidos de un objeto delante de nuestra visión, que queremos mantener en el centro de la retina. Su arco reflejo consta de una vía aferente a través del nervio óptico, de un control troncoencefálico y de una vía eferente mediante los nervios y músculos oculomotores). El control de las sacadas es fundamentalmente troncoencefálico y se alteran en patologías del SNC.
- *Reflejos de seguimiento lento*: provocan movimientos oculares lentos en respuesta a movimientos lentos de un objeto, que queremos mantener en el centro de la retina. Su control es troncoencefálico, pero sobre todo cerebeloso.

- *Nistagmo optocinético*: ocurre como respuesta refleja y automática ante el movimiento de lo que ocupa todo nuestro campo visual (por ejemplo el tren que se desplaza delante de nosotros cuando estamos en la estación). Es como un reflejo de seguimiento lento sumado a un reflejo vestibulo-ocular.

3.1.2. Reflejo vestibulo-ocular (VOR)

Es el que más nos interesa a los otorrinolaringólogos para el estudio del vértigo, pues es el que se altera en las patologías vestibulares.

Sirve para estabilizar la mirada y seguir manteniendo la vista fija en un objeto inmóvil mientras movemos nuestra cabeza. Es un reflejo defensivo que presentan los mamíferos y es nuestro estabilizador automático de imagen.

Los movimientos de rotación de la cabeza desencadenan el arco reflejo, de forma que el oído interno detecta el giro de la cabeza y, a través del tronco del encéfalo, se conecta con los núcleos oculomotores que originan una contracción de los músculos oculomotores y, por lo tanto, un desplazamiento lento del ojo en la dirección contraria para compensar el movimiento de la cabeza. Es decir, que el movimiento de la cabeza (y su detección por el oído interno) provoca un movimiento ocular compensador fisiológico para seguir manteniendo la imagen frontal fija. Esto es la manifestación del reflejo vestibulo-ocular (VOR) normal.

El nistagmo es un movimiento de oscilación ocular, involuntario y rítmico, que consta de dos fases: lenta y rápida. La fase lenta es la manifestación de una alteración del VOR y la fase rápida es el movimiento ocular rápido de recuperación de la posición central del ojo.

Está provocado por un error en la interpretación del VOR y tiene un importante valor semiológico. Cuando existe, por ejemplo, una lesión en un oído, se interpreta erróneamente por el VOR que estamos moviendo la cabeza y se pone en marcha el reflejo vestibulo-ocular, que ocasiona un desplazamiento lento del ojo (fase lenta del nistagmo), seguido de un movimiento rápido de recuperación (fase rápida del nistagmo). Desde antiguo la dirección del nistagmo se designa por la dirección de la fase rápida.

En condiciones normales y fisiológicas no debe existir ningún nistagmo espontáneo.

Muchas alteraciones provocan nistagmo con valor patológico, pero fundamentalmente:

- Patología vestibular periférica: nistagmo horizontal.
- Patología del sistema nervioso central (SNC): nistagmo vertical u otros nistagmos.

Los nistagmos por patología central son fundamentalmente los nistagmos verticales, pero también pueden ser otros como los nistagmos rotatorios puros, los combinados o los nistagmos de dirección cambiante.

- Nistagmo vertical inferior (*downbeat nystagmus*):
 - Se intensifica en la mirada lateral, convergencia o posición cefálica de Rosen.
 - Aparece en la enfermedad cerebelosa o en malformaciones de tipo Arnold Chiari.
- Nistagmo vertical superior (*upbeat nystagmus*):
 - No aumenta en la mirada lateral.
 - Aumenta o disminuye por la convergencia o posición de Rosen.
 - Aparece en esclerosis múltiple o enfermedad vascular.

3.2. Videonistagmografía (VNG)

La videonistagmografía (VNG) es una técnica de rutina en el diagnóstico de pacientes con vértigo y desequilibrio, y está disponible en la mayor parte de los centros hospitalarios para el estudio y valoración de esta patología (33).

Se trata de un sistema de registro de los movimientos oculares que ocurren en los diferentes reflejos óculo-oculomotores y vestíbulo-oculares para estudiarlos y medirlos.

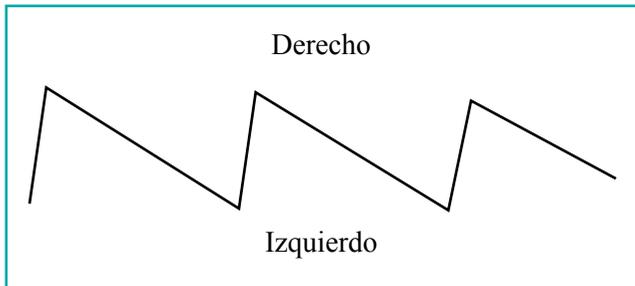
Esto se consigue mediante un elemento para la detección del ojo (una cámara de vídeo de rayos infrarrojos) que permite la visión del ojo, conectada con un *software* específico que permite la captura y el marcado del centro de la pupila, y posteriormente, el registro en forma de una línea de los movimientos de este punto central de la pupila. Además, utilizamos diferentes estimuladores para provocar tanto los reflejos óculo-oculomotores como el reflejo vestíbulo-ocular (estimulador visual y estimulador calórico). De esta forma, tenemos un registro de los diferentes movimientos oculares, que permite que el *software* informático valore su intensidad o su concordancia con un determinado estímulo visual.

La VNG es esencialmente un sistema de registro y análisis de los movimientos oculares y, por lo tanto, de los reflejos oculomotores.

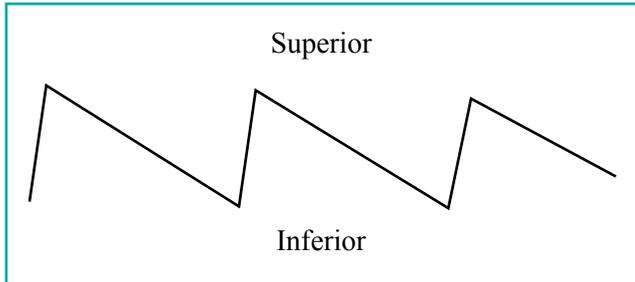
La cámara de vídeo de rayos infrarrojos capta la imagen del ojo, mientras que el *software* captura la imagen de la pupila (marca el punto central de la pupila) y transforma el movimiento de ese punto en un gráfico que consta normalmente de dos canales (2 líneas):

- *Canal horizontal* (movimiento ocular horizontal): por convención, el movimiento del ojo a la derecha se registra como una desviación de la línea hacia arriba, y

el movimiento ocular a la izquierda se registra como una desviación de la línea hacia abajo. De esta forma se vería un nistagmo espontáneo derecho en el canal horizontal:



- *Canal vertical* (movimiento ocular vertical): el movimiento del ojo hacia arriba se registra como una desviación de la línea hacia arriba, y el movimiento ocular hacia abajo se registra como una desviación de la línea hacia abajo. De esta forma se vería un nistagmo espontáneo vertical superior en el canal vertical:



3.2.1. Sacadas (reflejo sacádico)

El registro VNG de las sacadas se realiza de forma independiente para el canal horizontal y para el vertical. En el caso de la enfermedad de Gaucher interesa sobre todo el registro de las sacadas horizontales, pues son las que más fácilmente se alteran. En este caso el estímulo visual es un punto o una luz que se desplaza rápidamente de un lado al otro del campo visual.

En la imagen del registro normalmente vemos dos líneas: una que representa el registro del movimiento del estímulo y otra que se corresponde con el movimiento del ojo. En condiciones de normalidad son idénticas, aunque con una pequeña latencia (el tiempo que tarda en reaccionar el reflejo) (Fig. 1).

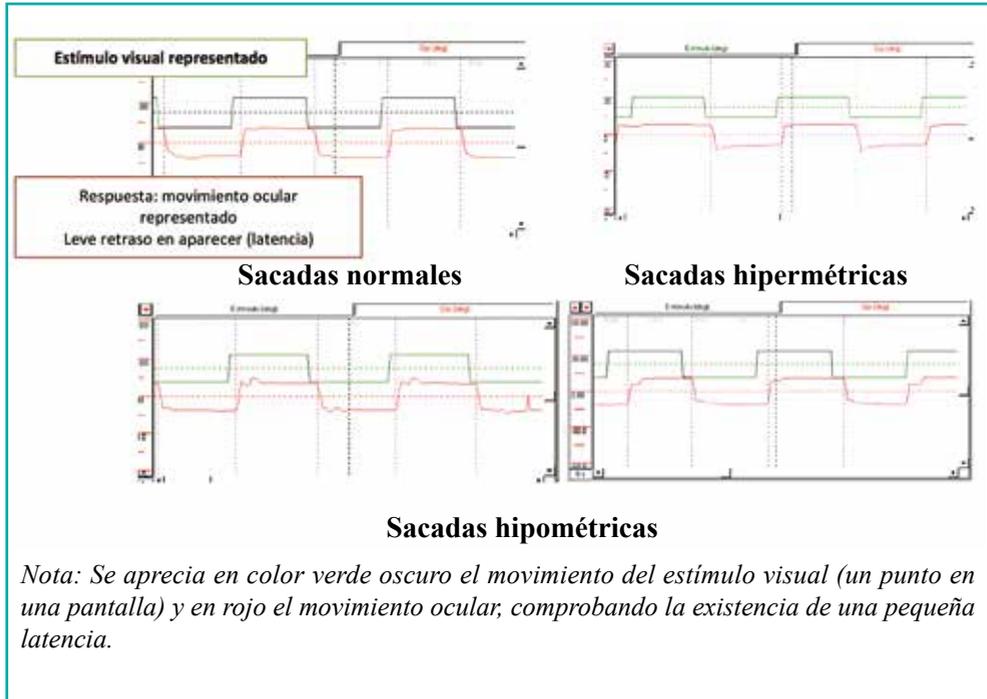


Figura 1. Registro mediante videonistagmografía de sacadas normales, hipométricas e hiperométricas.

Las alteraciones patológicas de las sacadas ocurren en patologías del SNC, fundamentalmente troncoencefálicas (problemas vasculares, enfermedades degenerativas, etc.), y se manifiestan como una corrección en el movimiento del ojo que no llega al estímulo o se pasa y vuelve hacia atrás. Es lo que se llama hipermetría o hipometría de la sacada (Fig. 1). También podemos apreciar enlentecimiento en el movimiento del ojo o incapacidad para generar las sacadas.

3.2.2. Seguimiento ocular lento

En este caso el movimiento del estímulo es un punto o una luz que se mueve lentamente en el campo visual. Aparece como una línea sinusoidal y el movimiento del ojo es prácticamente superponible al movimiento del estímulo (es un movimiento mucho más exacto que las sacadas) (Fig. 2).

En las alteraciones patológicas del SNC (sobre todo cerebelosas: atrofias congénitas, accidentes isquémicos) aparece una imposibilidad de coordinar el ojo para seguir

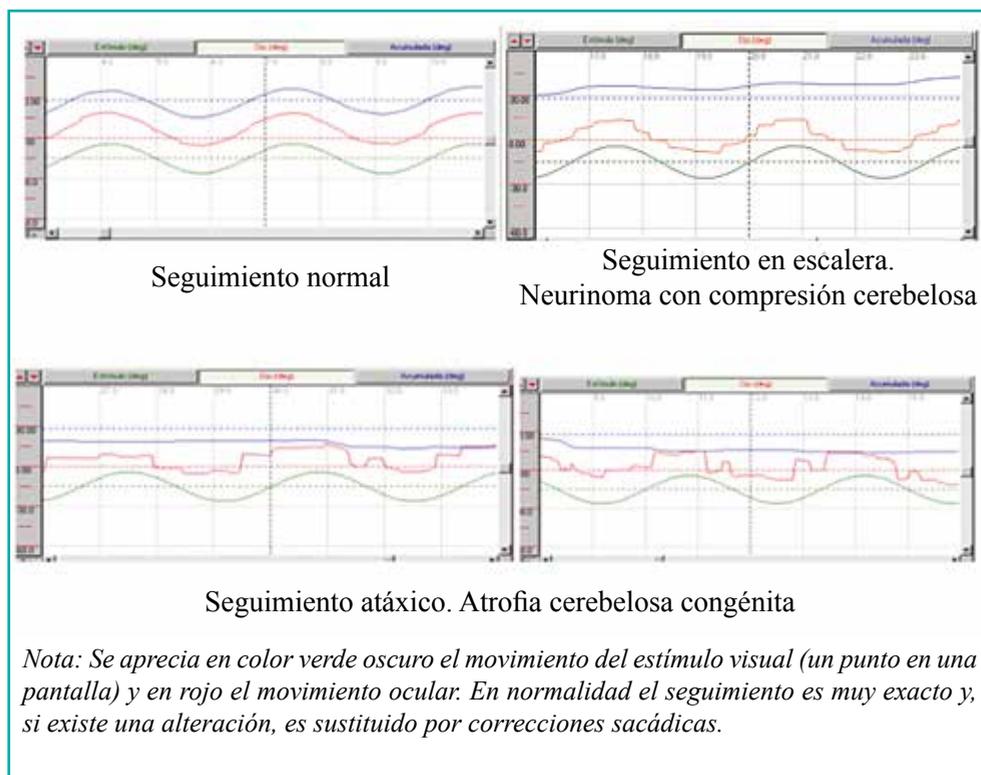


Figura 2. Registro mediante videonistagmografía de seguimiento lento normal y alterado.

el movimiento, siendo sustituido por movimientos de sacadas rápidas que le da un aspecto en escalera o, si es más grave, como atáxico.

3.2.3. Nistagmo espontáneo y posicional

En condiciones normales no debe existir nistagmo espontáneo o posicional. Si aparece, debemos analizar sus características para saber si nos indica una alteración periférica (fundamentalmente vestibular en el oído) o central.

El nistagmo vestibular es un nistagmo horizontal que siempre se dirige hacia el mismo lado. Ya hemos comentado que la fase que nombra la dirección del nistagmo es la fase rápida, que es la que se ve más fácilmente (aunque la verdaderamente patológica es la lenta): un nistagmo derecho es un nistagmo cuya fase rápida va a la derecha y la lesión estará en el oído izquierdo.

El nistagmo central es fundamentalmente un nistagmo vertical (sin olvidar otros como los nistagmos rotatorios o los nistagmos de dirección cambiante) (Fig. 3).

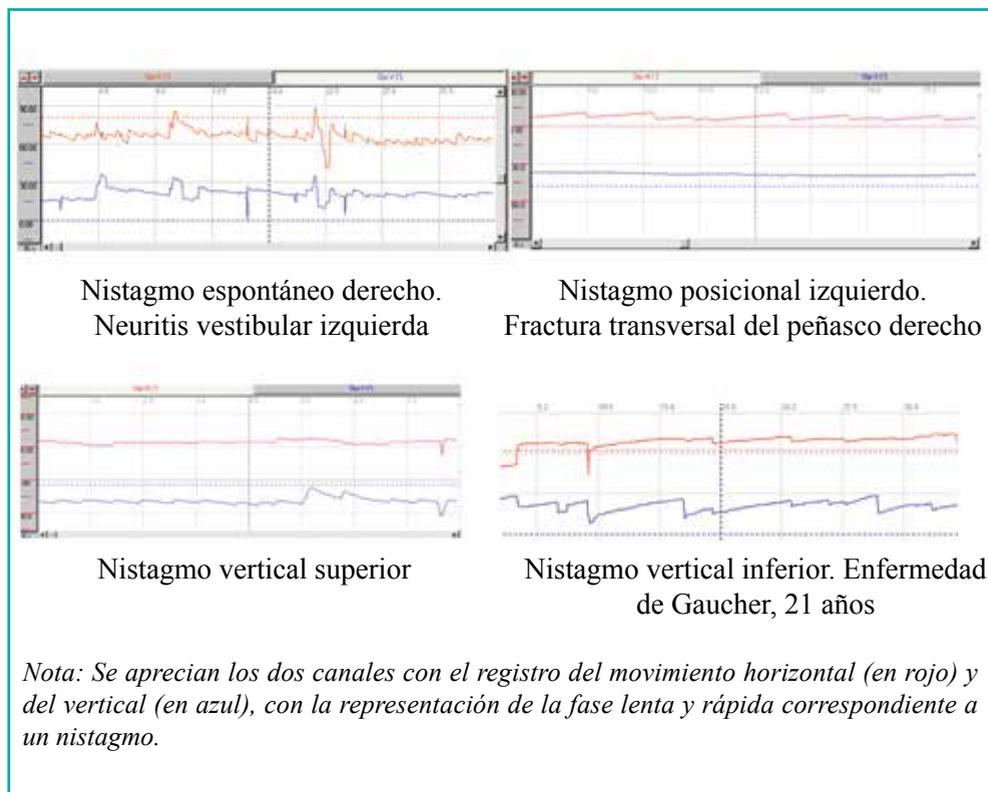


Figura 3. Registro videonistagmográfico de un nistagmo horizontal derecho e izquierdo y de un nistagmo vertical superior e inferior.

Concluyendo, la utilidad de la VNG en el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher, según Pensiero y cols. (28), se basa en:

- La capacidad de predecir en varios años el desarrollo de enfermedad neurológica completa.
- Permite instaurar precozmente un tratamiento efectivo.
- Permite la monitorización del tratamiento sustitutivo enzimático. Aunque, como hemos comentado anteriormente, la realidad del tercer punto sobre la monitorización de la respuesta al tratamiento no está clara en la bibliografía ni es aceptada por todos.

4. CONCLUSIONES

- La videonistagmografía (sin prueba calórica) es una prueba sencilla, rápida, sin riesgos y disponible en la mayor parte de los centros hospitalarios para el estudio del vértigo-mareo.
- La videonistagmografía permite predecir el desarrollo de una alteración neurológica completa y la instauración de un tratamiento precoz.
- La VNG se debe incluir en la batería de pruebas diagnósticas de esta enfermedad y se debería repetir periódicamente.

Se finaliza este capítulo con la exposición de dos casos clínicos de registro VNG alterado en pacientes con enfermedad de Gaucher.

PUNTOS CLAVE

- No existen indicios de alteración auditiva en los pacientes con enfermedad de Gaucher con afectación neurológica.
- Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral se alteran en pacientes con enfermedad de Gaucher con afectación neurológica. Primero se modifica la onda V con un aumento de la latencia y posterior desaparición, y después se produce un aumento de las latencias de las ondas I, II y III.
- Las alteraciones oculomotoras (apraxia oculomotora o alteración en las sacadas horizontales oculares, enlentecimiento de las sacadas, estrabismo o nistagmo verticales centrales) aparecen precozmente en el Gaucher neurológico y permiten diagnosticar precozmente esta afectación.

RECOMENDACIONES

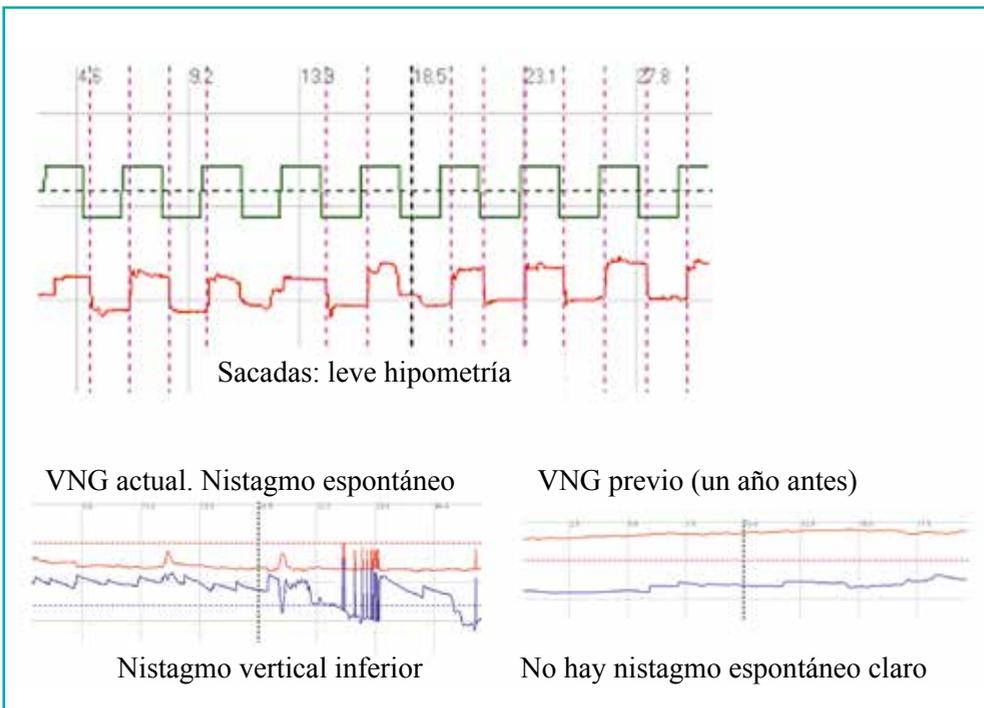
- Conviene realizar periódicamente una audiometría tonal liminar, no porque se afecte la audición, sino porque la interpretación del registro de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral cambia según el nivel auditivo.
- Deben realizarse potenciales evocados auditivos de tronco cerebral periódicamente, al menos una vez al año, en pacientes con posibilidad de afectación neurológica.
- Se debe realizar una videonistagmografía al menos una vez al año en pacientes con posibilidad de afectación neurológica.
- Recomendamos utilizar el sistema de la videonistagmografía para este registro, pues permite valorar de forma más exacta la alteración en las sacadas y la existencia de nistagmos centrales (verticales).

5. CASOS CLÍNICOS

Paciente 1

- Varón de 5 años.
- Historia actual: pérdida de peso, anemia importante, hepatoesplenomegalia y alteraciones óseas.
- Homocigoto para la mutación *L444P* (3 hermanos portadores y 2 normales).
- VNG: nistagmo vertical superior. Lo importante es la modificación del registro que se produce en un año, pasando de no aparecer nistagmo espontáneo a mostrar un claro registro nistágmico.

Interpretación: en este caso comprobamos, en primer lugar, cómo a pesar de que para realizar la videonistagmografía es necesaria la colaboración del paciente. Al ser una prueba no agresiva, generalmente es posible realizarla a edades relativamente tempranas (en este caso 5 años), aunque siempre hay que interpretarla en relación con esta colaboración dependiente de la edad.

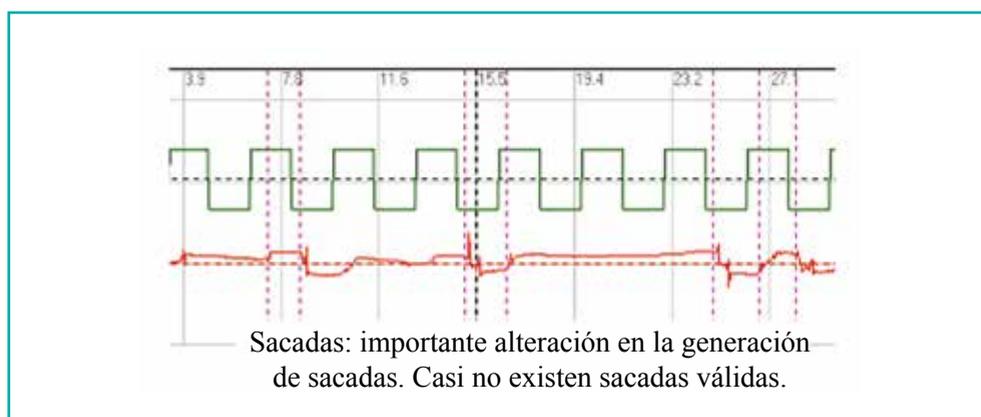


En este caso el registro de las sacadas puede hacernos dudar en la existencia de una leve hipometría, pero lo que sí acaba de determinar la existencia de una alteración central es la detección de un claro nistagmo vertical superior, que además comprobamos que no existía (o era muy leve) en el registro realizado un año antes.

Paciente 2

- Varón de 49 años.
- Historia actual: temblor y pérdida de memoria, atragantamiento, disminución sensibilidad en EESS, genotipo *L444P/D409H* y AP de esplenomegalia en 2000.
- Exploración: reflejos lentos, disimetría, temblor posicional y Romberg inestable con caída.
- VNG: importante alteración con disminución en la generación de las sacadas y enlentecimiento.

Interpretación: en este segundo caso la clínica parece indicar afectación neurológica y es claramente confirmada por una severa alteración con incapacidad para generar las sacadas. Intenta realizarlas, pero es incapaz de completarlas satisfactoriamente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Vellodi A, Bembi B, De Vellemeur B, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: A European consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:319-27.
2. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al.; European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab. Dis* 2009;32(5):660-4.

- Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):447-58.
- Bamiou DE, Campbell P, Liasis A, Page J, Sirimanna T, Boyd S, et al. Audiometric abnormalities in children with Gaucher disease type 3. *Neuropediatrics*. 2001;32(3):136-41.
- Brunner H. On the occurrence of Gaucher cells in the petrous bone with remarks on the causal genesis of otosclerosis. *Austrian Otological Society, Proceedings of meeting held on 28 may 1928. J Laryngol Otol*. 1929;44:45-9.
- Khan A, Stimpson P, Karmolinski A, Patel N. Middle-ear involvement in type I Gaucher's disease - a unique case. *Laryngol Otol*. 2013;127(12):1226-9.
- Kaga M, Azuma C, Imamura T, Murakami T, Kaga K. Auditory brainstem response (ABR) in infantile Gaucher's disease. *Neuropediatrics*. 1982;13(4):207-10.
- Kaga K, Ono M, Yakumaru K, Owada M, Mizutani T. Brainstem pathology of infantile Gaucher's disease with only wave I and II of auditory brainstem response. *J Laryngol Otol*. 1998;112(11):1069-73.
- Jacobson GP, Jacobson JT, Ramadan N, Martyn L, Hyde. Auditory Brainstem Response Measures in Acoustic Nerve and Brainstem Disease, In: *Principles and Applications in Auditory Evoked Potentials*. London: Edit Allyn and Bacon Ch 16; 1994.
- Möller AR. Neural generators of auditory evoked potentials. *Seminars in Hearing* 1994;19:11-2.
- Tantawy AA, Sherif EM, Adly AA, Hassanine S, Awad AH. Evoked potentials and neurocognitive functions in pediatric Egyptian Gaucher patients on enzyme replacement therapy: a single center experience. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(6):1025-37.
- Grasso DL, Guerci VI, Pelos G, Ciana G, Ciarafoni F, Zocconi E, et al. Audiological findings in Gaucher's disease *Audiological Medicine*. 2006;4(2):68-72.
- Capablo JL, Franco R, de Cabezón AS, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurologic improvement in a type 3 Gaucher disease patient treated with imiglucerase/miglustat combination. *Epilepsia*. 2007;48(7):1406-8.
- Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr*. 2001;138(4):539-47.
- Campbell PE, Harris CM, Harris CM, Sirimanna T, Vellodi A. A model of neuronopathic Gaucher disease. *J Inher Metab. Dis*. 2003;26(7):629-39.
- Herrlin KM, Hillborg PO. Neurological Signs in a Juvenile Form of Gaucher's Disease. *Acta Paediatr* 1962;51(2):137-54.
- Miller JD, McCluer R, Kanfer JN. Gaucher's disease: Neurologic disorder in adult siblings. *Ann Intern Med*. 1973;78:883-7.
- Sanders MD, Lake BD. Ocular movements in lipid storage diseases. Reports of juvenile Gaucher disease and the ophthalmoplegic lipidoses. *Birth Defects*. 1976;12:535-42.
- Tripp JH, Lake BD, Young E, Ngu J, Brett EM. Juvenile Gaucher's disease with horizontal gaze palsy in three siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40:470-78.
- Stowens DW, Chu FC, Cogan DG, Barranger JA. Oculomotor deficits in Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res*. 1982;95:143-7.
- Erikson A, Wahlberg I. Gaucher disease - Norrbottnian type Ocular abnormalities. *Acta Ophthalmologica*. 1985;63(2):221-5.
- Erikson A, Bembi B, Schiffmann R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1997;10(4):711-23.
- Gross-Tsur V, Har-Even Y, Gutman I, Amir N. Oculomotor apraxia: the presenting sign of Gaucher disease. *Pediatr Neurol*. 1989;5(2):128-9.

24. Sidransky E, Tsuji S, Stubblefield BK, Currie J, FitzGibbon EJ, Ginns EI. Gaucher patients with oculomotor abnormalities do not have a unique genotype. *Clin Genet*. 1992;41(1):1-5.
25. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB, Currie JN, Yu KT, Kaneski C, et al. Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology*. 1993;43(10):1993-7.
26. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuro-pediatrics*. 1999;30(6):289-93.
27. Accardo AP, Pensiero S, Perissutti P. Saccadic analysis for early identification of neurological involvement in Gaucher disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1039:503-7.
28. Pensiero S, Accardo A, Pittis MG, Ciana G, Bembi B, Perissutti P. Saccade testing in the diagnosis and treatment of type 3 Gaucher disease. *Neurology*. 2005;65:1837.
29. Capablo JL, Sáenz de Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):219-22.
30. Chérin P, Sedel F, Mignot C, Schupbach M, Gourfinkel-An I, Verny M, et al. Neurological manifestations of type 1 Gaucher's disease: Is a revision of disease classification needed?. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(11):1076-83.
31. Mignot C. Clinical aspects of early-stage neurological forms of Gaucher disease. *Rev Med Interne*. 2006;27 Suppl 1:14-7.
32. Alonso-Cánovas A, Katschnig P, Tucci A, Carecchio M, Wood NW, Edwards M, et al. Atypical parkinsonism with apraxia and supranuclear gaze abnormalities in type 1 Gaucher disease. Expanding the spectrum: case report and literature review. *Mov Disord*. 2010;25(10):1506-9.
33. Jacobson GP, Shepard NT, McCaslin DL, Piker EG, Dundas JA. Eye Movement Recording Techniques. En: *Balance Function Assessment and Management*, Jacobson GP, Shepard NT. Edit Plural Publishing Inc., chap. 5, 2015.

14

CAPÍTULO

TRATAMIENTO ACTUAL Y FUTURO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Pilar Giraldo Castellano, Blanca Medrano Engay y Marcio Andrade Campos

Hasta 1991 el tratamiento empleado para la enfermedad de Gaucher (EG) era sintomático. A partir de los trabajos de los investigadores del Nacional Institute of Health (NIH), encabezados por el Dr. Brady en los años setenta (1,2), los pacientes han podido beneficiarse de una terapia realmente eficaz, que controla gran parte de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad y, en consecuencia, mejora su calidad de vida (3,4). El tratamiento sintomático de la enfermedad ósea y de las alteraciones hematológicas constituye un punto importante de actuación, puesto que ambas manifestaciones son la causa de la sintomatología aguda más acusada. Los aspectos neurológicos de la enfermedad suponen un problema aún más difícil de controlar.

Como consecuencia de lo citado anteriormente, a partir de 1991 los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher disponen de tratamientos eficaces en la reducción de los depósitos glucolipídicos viscerales y medulares, disminuyendo grandemente la incidencia de lesiones óseas, pero apenas son útiles en la reducción de los depósitos en el sistema nervioso central (SNC).

Actualmente hay dos tipos específicos de tratamiento para la EG: el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) y el tratamiento por reducción de sustrato (TRS). El objetivo de ambos es reducir los depósitos glucolipídicos y evitar la aparición de complicaciones; si estas se han producido, pueden llegar a provocar secuelas inca-

pacitantes que no mejoran con el tratamiento, como la esplenomegalia masiva con fibrosis, osteonecrosis, artropatías secundarias, compresiones vertebrales, fracturas, fibrosis hepática y fibrosis pulmonar; destacando la importancia del inicio de la terapia en el momento óptimo.

Todos los pacientes requieren una valoración previa al inicio de tratamiento y un seguimiento regular para valorar la respuesta, conocer la situación de la enfermedad y detectar la aparición de complicaciones. Algunos pacientes es posible que no requieran nunca tratamiento, pero una vez que lo han iniciado, generalmente lo van a recibir para toda la vida.

1. TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

En la segunda mitad del siglo xx se identificó el déficit enzimático. En la década de los ochenta se sintetiza la enzima deficiente y, por último, desde los años noventa se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo (TES), el primero dentro de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) (5). Indudablemente, la EG debe considerarse como la referencia a seguir en el abordaje de las EDL y, de hecho, tanto en la enfermedad de Fabry como en la de Pompe, el camino seguido ha sido similar. En un futuro próximo muchas EDL van a sufrir el impacto positivo derivado de la existencia de un tratamiento eficaz, bien TES o de otro tipo, que va a determinar una calidad de vida que, al igual que actualmente con la EG, no se diferencie sensiblemente de la de la población normal.

A principios de los años noventa la empresa americana Genzyme comercializó la primera enzima extraída inicialmente de placenta humana (Alglucerasa), que fue aplicada a unos pocos pacientes en el mundo (6). Cuatro pacientes españoles recibieron su primera infusión en junio de 1993 (7). Posteriormente, en 1996 por ingeniería genética en cultivo de células de mamífero CHO (*Chinese Hamster Ovary*), se desarrolló la enzima recombinante (Imiglucerasa. Cerezyme, Sanofi-Genzyme) (8).

Más tarde, se han desarrollado otras enzimas recombinantes –Velaglucerasa-alfa, Vpriv[®], Shire, comercializada desde 2011, obtenida de cultivos de fibroblastos humanos (9); y Taliglucerasa: Elelyso[®]/Uplyso[®], Pfizer (10), producida en células de zanahoria (11)–. Esta última estuvo disponible por autorización temporal durante el periodo de escasez de imiglucerasa (2009-2011), pero no obtuvo la autorización de comercialización en Europa, sin embargo está aceptada por la FDA y se comercializa en EE. UU., Brasil, Israel y otros países de Latinoamérica.

Para poder actuar, las enzimas obtenidas de células de mamífero se someten a un proceso posterior de glicosilación, lo que facilita la exposición de sus residuos de manosa y su captación por parte de los receptores de los macrófagos para ser transferidas a los lisosomas. La diferencia en la secuencia de aminoácidos entre imiglucere-

rasa y velaglucerasa es únicamente de un aminoácido, siendo esta última una copia exacta de la secuencia humana. Taliglucerasa se produce por biotecnología en células vegetales, y la glicosilación específica ocurre en el interior de las células, siendo el proceso de fabricación menos complejo que en las células de mamífero y con menor riesgo de sufrir contaminaciones. A diferencia de las anteriores, su secuencia aminoacídica es más larga, ya que incluye una secuencia que permite la glicosilación y la adherencia a la vacuola dentro de la célula vegetal (Tabla I).

- Tabla I -
Características generales de las enzimas recombinantes

Tipo de enzima	Imiglucerasa	Velaglucerasa alfa	Taliglucerasa
Bioingeniería celular	Células CHO	Fibroblastos humanos	Células zanahoria
Glicosilación	Digestión con glicosidasa	Mediante kifunensina	De forma natural intracelularmente
Secuencia de aa	R495H	Idéntica a la natural	R495H
Terminaciones manosa	40-60 %	100 %	100 %
Longitud de la secuencia	497	497	506
Internalización en línea macrófago U937 (RFU/Prot/h)*	7.000	18.000	

* En estudios in vitro, Brumshtein y cols. (2010) encuentran diferencias en los resultados en función del medio de cultivo utilizado.

1.1. Dosis

Estas enzimas se administran por vía intravenosa a razón de una infusión cada 14 días. La dosis inicial recomendada es de 60 U/kg/2 semanas. La administración se realiza en el ámbito hospitalario, aunque en algunas comunidades el tratamiento es posible administrarlo en el domicilio bajo la supervisión de un profesional de la salud, después de haber recibido varias infusiones en un hospital sin presentar efectos adversos. La dosis y la frecuencia de las infusiones pueden ser ajustadas de acuerdo a la evolución clínica y a los biomarcadores, una vez alcanzados los objetivos terapéuticos. Tras un periodo habitual de 2 años, la dosis puede ajustarse a 30 UI/kg cada dos semanas. En

los primeros años de disponer de TES se planteó un esquema de bajas dosis-alta frecuencia, administrando dosis muy bajas tres veces por semana que resultaban eficaces (8). La pauta acreditada es la administración de entre 30-60 U/kg cada dos semanas, siendo la recomendación de no reducir por debajo de 15 U/kg cada dos semanas (12). El TES generalmente produce un efecto rápido en los síntomas clínicos (astenia, dolor) y en los recuentos celulares, corrige la anemia y la trombocitopenia; además, a largo plazo se reduce la infiltración de la médula ósea y la osteopenia, disminuyendo las complicaciones óseas. El tratamiento enzimático precoz reduce el riesgo de necrosis avascular (13), pero no previene completamente la aparición de los episodios agudos (14,15) que pueden sobrevenir, sobre todo en pacientes esplenectomizados y en aquellos que han tenido episodios de crisis óseas previas.

Actualmente no existen criterios para el uso preferente de una u otra enzima sustitutiva disponible en nuestro medio (imiglucerasa o velaglucerasa) para el tratamiento de los pacientes con EG de tipo 1; sin embargo, solamente la imiglucerasa tiene la indicación para la EG de tipo 3. Ninguno de los tratamientos enzimáticos está indicado para la EG de tipo 2, ya que este tratamiento no tiene impacto en la rápida progresión de los graves daños neurológicos (16).

1.2. Eficacia y seguridad

Siguiendo las guías de actuación, que indican los criterios para iniciar tratamiento enzimático sustitutivo, el tratamiento debe ser considerado en la EG de tipo 1 si está presente alguno de los siguientes criterios (17) (Tabla II):

- Trombocitopenia aislada (plaquetas $\leq 40 \times 10^9/l$); $\leq 80 \times 10^9/l$ en caso de síntomas o riesgo hemorrágico. Son los niveles habitualmente considerados como de riesgo: $\leq 40 \times 10^9/l$ para cirugía general, $\leq 80 \times 10^9/l$ para aplicar anestesia epidural y $\leq 100 \times 10^9/l$ para los procedimientos neuroquirúrgicos. Los pacientes con el único criterio de trombocitopenia entre $80 \times 10^9/l$ y $100 \times 10^9/l$ no tienen indicación de tratamiento. Entre 40 y $80 \times 10^9/l$, se ha de considerar la indicación de forma individualizada.
- Anemia sintomática y/o hemoglobina ≤ 10 g/dl (con exclusión de otras causas).
- Esplenomegalia y/o hepatomegalia sintomática (dolor, distensión abdominal).
- Dolor óseo previo o actual: crisis óseas, osteonecrosis, infarto óseo, fracturas patológicas, dolor óseo crónico o presencia de alteraciones radiológicas óseas: infartos, osteonecrosis, fracturas patológicas, lisis, osteoporosis documentada ($> -2,5$ SD). La presencia de fémur en matraz de Erlenmeyer o de *genus valgus per se* no es indicación de tratamiento.

- Compromiso de otros órganos (pulmones, fibrosis hepática, corazón, riñones) relacionados con la enfermedad (después de la exclusión de todas las otras etiologías).
- Cualquier niño con EG con uno de los síntomas mencionados anteriormente o retraso del crecimiento o retraso de la pubertad, o una forma asintomática con un genotipo que predispone a una forma de tipo 3.
- Los tipos 3 de EG.

- Tabla II -

Resumen de síntomas en pacientes candidatos a tratamiento enzimático sustitutivo

Manifestaciones	Valores/síntomas/localización
Trombocitopenia aislada	$\leq 40 \times 10^9/l$, si cirugía general
	$\leq 80 \times 10^9/l$ si anestesia epidural
	$100 \times 10^9/l$ si procedimientos neuroquirúrgicos
Anemia sintomática y/o hemoglobina	≤ 10 g/dl
Esplenomegalia y/o hepatomegalia sintomática	Dolor, distensión abdominal
Dolor óseo previo o actual	Crisis, fractura, infarto óseo, osteonecrosis, osteoporosis documentada ($> -2,5$ SD)
Compromiso de otros órganos	Pulmones, fibrosis hepática, corazón, riñones
Paciente en edad infantil con uno de los síntomas anteriores	
Los tipos 3 de EG	

En cuanto a la seguridad, podemos afirmar que es buena en general, del 10 al 15 % de los pacientes (en tratamiento con imiglucerasa) desarrollan anticuerpos contra la enzima. Con velaglucerasa alfa la incidencia es mínima; sin embargo, hay que tener en cuenta que el método de determinación de anticuerpos antiimiglucerasa no es el mismo que se utiliza para determinar anticuerpos antivelaglucerasa, por tanto, no serían directamente comparables. Por lo general los anticuerpos no son neutralizantes. Las reacciones alérgicas son raras ($< 1,5$ % de los pacientes) e incluyen urticaria, diarrea, hipotensión, o molestias laríngeas.

El TES no está contraindicado en el embarazo, la experiencia poscomercialización recogida de más de 150 embarazos espontáneos en pacientes en tratamiento continuado con imiglucerasa muestra que no se han descrito malformaciones fetales (ficha técnica de EMEACerezyme®). Con velaglucerasa alfa hay menos experiencia, pero también es bien tolerada y no se ha descrito ninguna alteración en el feto (18). Por otra parte, el TES puede ser necesario para controlar la enfermedad, ya que esta puede empeorar durante el embarazo y para corregir la trombocitopenia como factor de riesgo hemorrágico durante el embarazo o el parto y que contraindica la anestesia epidural.

2. TRATAMIENTO POR REDUCCIÓN DE SUSTRATO

La terapia de reducción de sustrato (TRS) consiste en disminuir la síntesis de glucosilceramida inhibiendo a la enzima ceramida-glucosiltransferasa, con lo que se evita la formación de sustrato. Dentro de este grupo existen en el mercado dos fármacos (Tabla III).

– Tabla III –
Características generales de los inhibidores de sustrato

Inhibidor de sustrato	Miglustat	Eliglustat
Tipo de análogo	Glucosa	Ceramida
Peso molecular	219,28	479,59
Inhibidor de glucosilceramida sintasa	Reversible Inespecífico	Específico Irreversible
Vida media	6-7 h	Metabolizadores rápidos 6,5 h Metabolizadores lentos 8,9 h
Interacción vía citocromo	No	Sí
Efectos adversos	GI, NP, temblor, pérdida peso	

GI: gastrointestinales; NP: neuropatía periférica.

2.1. Miglustat

Miglustat (Zavesca®, ACTELION) (Fig. 1) es un tratamiento de administración oral derivado de un iminoazúcar (N-butil-deoxinojirimicina). En noviembre de 2002, miglustat obtuvo la autorización de comercialización en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 de grado leve o moderado (19). En los diez

años de experiencia ha demostrado que es eficaz para controlar los síntomas de la enfermedad en los pacientes con formas leves o moderadas que no desean o no pueden recibir TES (20). Es un tratamiento eficaz, con la ventaja de la administración oral y la posibilidad de acceder a lugares como el hueso, a los que la enzima recombinante llega con mayor dificultad debido al tamaño de la molécula.

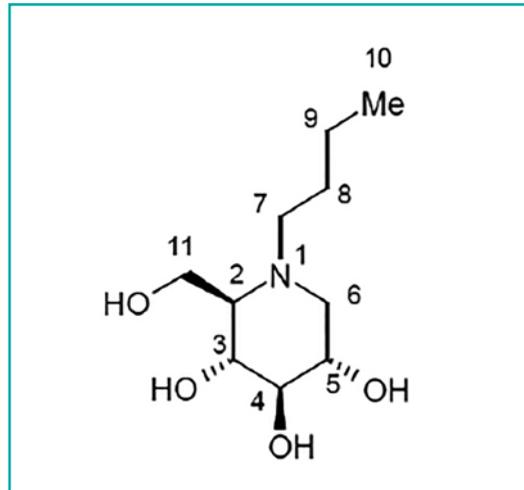


Figura 1. Fórmula química de miglustat (21).

Dicha molécula inhibe a la enzima glucosilceramida sintasa reduciendo la sobrecarga de glucosilceramida y restaurando el equilibrio lisosomal de los glicolípidos. Complicaciones características de las enfermedades de depósito lisosomal tales como EG y Niemann PicK de tipo C. A su vez, miglustat inhibe a otras enzimas tales como las disacaridasas intestinales. *In vitro*, miglustat ha demostrado ser un potente inhibidor de sacarasa y maltasa, y un inhibidor relativamente débil de lactasa (22-24). Esta inhibición hace suponer que, *in vivo*, miglustat inhiba maltasa y sacarasa e interfiera la digestión intraluminal de almidón y la hidrólisis final y absorción de oligosacáridos y disacáridos. Como efecto adverso frecuente produce alteraciones de la absorción intestinal, con flatulencia y diarrea osmótica. No es un acontecimiento grave, pero resulta molesto e interfiere con la calidad de vida de los pacientes.

Es un fármaco que por vía oral produce la recuperación de las cifras de hemoglobina y algo menos de la cifra plaquetaria; reduce el tamaño del hígado y el bazo. Su eficacia sobre el hueso está en evaluación. Se administra por vía oral en la dosis recomendada de 100 mg tres veces al día, pero se recomienda introducirlo de forma escalonada para controlar los efectos adversos digestivos nombrados anteriormente.

Además, es frecuente la inducción de efectos adversos como temblor en las manos y posible neuropatía periférica que, por lo general, disminuyen al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La diarrea puede ser controlada eficazmente con medidas dietéticas (limitando el consumo de disacáridos en forma de azúcares y leche); en algunos casos se requiere la administración de loperamida. Generalmente se utiliza como tratamiento de segunda línea cuando el TES ya no es aceptado por el paciente o no se puede utilizar por intolerancia. Miglustat está estrictamente contraindicado en el embarazo y los métodos anticonceptivos deben ser utilizados tanto por los pacientes masculinos como femeninos. En estudios murinos se ha demostrado una afectación de la espermatogénesis (25); miglustat atraviesa la barrera hematoencefálica y posiblemente enlentezca el desarrollo de los síntomas neurológicos, aunque no se ha podido demostrar el efecto positivo sobre dichos síntomas.

2.2. Eliglustat

Eliglustat (Fig. 2), en concreto en la forma de sal, tartatro de eliglustat [Cerdelga™, Sanofi-Genzyme (US, EU)], es una pequeña molécula de administración oral, análoga de la GlcCer que inhibe a la enzima glucosilceramida sintasa (26). Ha sido desarrollado por Sanofi-Genzyme para el tratamiento de la EG1 en adultos. Este inhibidor de sustrato ha demostrado ser capaz de mejorar las manifestaciones clínicas de la enfermedad en pacientes que recibieron entre 50 o 100 mg cada 12 horas durante 1 año en un estudio abierto de fase II (27).

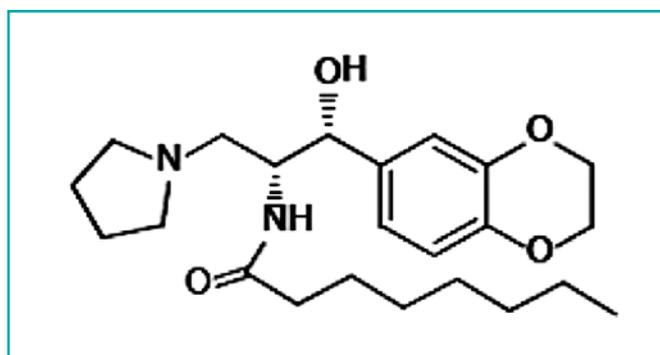


Figura 2. Fórmula química de eliglustat (28).

La inhibición de la glucosilceramida sintasa reduce la acumulación del lípido GlcCer en el hígado, bazo, médula ósea y otros órganos. Eliglustat recibió su primera aprobación mundial en EE. UU. en junio de 2014 para su uso en pacientes adultos tanto tratados como no tratados previamente. En 2015 ha sido autorizada su

comercialización en Europa. Poole, en su artículo, resume los hitos en el desarrollo de eliglustat que conducen a esta primera aprobación para la EG1 (29). Eliglustat puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de las manifestaciones óseas de EG1 (30); sin embargo, no existen datos de su uso o de compuestos relacionados para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glicosfingolípidos con manifestaciones del SNC, ya que carece de penetración en el cerebro (31). En cuanto al manejo del tratamiento, se requiere que sea prescrito y controlado por médicos habituados al tratamiento de la EG. Es un fármaco de administración oral, pero hay que tener en cuenta que su metabolismo depende de la vía del citocromo CYP2D6 y es imprescindible conocer previamente si el paciente es metabolizador lento, intermedio, rápido o ultrarrápido para ajustar correctamente la dosis del fármaco. Por otra parte, como esta vía metabólica es utilizada por otros medicamentos más comunes (antibióticos, antipsicóticos, digitálicos, etc.) es necesario conocer y controlar estrechamente la medicación concomitante del paciente para evitar sobredosis o falta de eficacia (32).

La inhibición de la enzima glucosilceramida sintasa por eliglustat es más específica y potente que con miglustat. Su eficacia ha sido probada en los estudios clínicos de fase 1, 2 y 3 en cerca de 400 pacientes y los resultados del seguimiento tras 4 años ya han sido publicados (33,34). Los estudios demostraron eficacia significativa frente a placebo, de no inferioridad frente a imiglucerasa (tratamiento estándar) durante un periodo de 1 año con seguridad satisfactoria. También se ha demostrado un efecto sobre la recuperación de densidad mineral ósea en la fase de extensión de 4 años del estudio de fase 2 (35,36). Eliglustat está indicado para el tratamiento a largo plazo de los adultos con el tipo 1 de la EG que son metabolizadores lentos, intermedios o rápidos del citocromo 2D6 (se requiere el genotipado previo de CYP2D6). No está indicado en los metabolizadores ultrarrápidos. Debido a las posibles interacciones entre medicamentos, su uso con inhibidores de CYP2D6 ha de ser valorado en cada caso. Los efectos adversos son poco frecuentes, y generalmente leves, e incluyen mareos y dolor de cabeza en menos del 5 % de los casos. Eliglustat es una alternativa al TES en primera línea y está recomendado en pacientes no esplenectomizados. También se considera su utilización en pacientes estabilizados con TES como alternativa a las infusiones iv. Se debe evitar el uso de Cerdelga® durante el embarazo y en el caso de enfermedad cardíaca preexistente (por riesgo de prolongación de los intervalos QT del ECG).

3. OTROS TRATAMIENTOS

3.1. Trasplante de células madre (TCM)

La opción del trasplante de precursores hematopoyéticos ofrece la posibilidad de brindar un nuevo sistema reticuloendotelial e inmune no deficiente en glucocerebro-

sidasa, evitando las complicaciones derivadas de su déficit de forma permanente en los casos con prendimiento del injerto, pero con efectos dispares en pacientes con EG de tipo 3 (37). En la actualidad, el TCM es el tipo de tratamiento que puede proporcionar una fuente permanente de enzimas a las personas con EG, y, además, es un procedimiento considerablemente menos costoso comparado con la intervención más utilizada, TES. Sin embargo, el procedimiento se asocia con una mortalidad precoz (28 días) que va de menos del 5 % a más del 10 %, según la disponibilidad de un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible y el origen de las células madre (38), y una supervivencia que va del 46 % al 88 % a 8 años, mientras que los pacientes con TES de forma general no tienen una disminución de su supervivencia demostrada por la exposición a la terapia (39). Se prevé que la mortalidad del TCM sea mayor en los pacientes con EG con un alto grado de afección. La elección entre el TCM y las medidas conservadoras para tratar a las personas con EG dependen de la evaluación de los beneficios a largo plazo del trasplante de médula ósea en la mortalidad y de la morbilidad significativa asociada con el procedimiento. Otra cuestión pendiente de resolver es si el TCM puede corregir los trastornos metabólicos del sistema nervioso central en los individuos con EG de tipo 2 y 3.

No se han hallado ensayos controlados aleatorios ni ensayos controlados cuasialeatorios relevantes que evalúen la función del TCM en el tratamiento de la EG.

Varios informes de series de casos clínicos indicaron que cuando el trasplante tiene éxito, el TCM produce un resultado clínico favorable con un crecimiento acelerado, una reversión de la organomegalia y protección frente a lesiones vasculares óseas. Los pacientes con EG de tipo 3 no presentaron deterioro neurológico adicional (38,39). En el estudio no aleatorio referido por Kumar se indica que el TCM puede ser más efectivo que el TES con las dosis actualmente utilizadas en la reducción de las reservas totales de glucocerebrósidos (40).

Sin embargo, las grandes limitaciones del TCM son la mortalidad y la morbilidad asociadas con el procedimiento y la no disponibilidad de donantes con HLA compatible. Por este motivo, el TCM es un tratamiento utilizado en las etapas finales del curso de la enfermedad, cuando existen menos posibilidades de curación y la indicación en el tipo 3 debe realizarse en fases previas a la aparición de trastornos neurológicos irreversibles. Pero los avances tecnológicos recientes en el campo del trasplante ampliaron las fuentes de células madre y además redujeron los riesgos asociados con el procedimiento. Por lo tanto, deben reevaluarse los riesgos y beneficios del TCM en comparación con las opciones más conservadoras, aunque no curativas, como el TES y la TRS para tratar a las personas con enfermedad de Gaucher. Hasta que haya datos adecuados disponibles provenientes de ensayos clínicos apropiados, se deberán evaluar de forma individualizada los posibles riesgos y beneficios del trasplante.

3.2. Terapia génica

La terapia génica implica la introducción del gen de la GBA en las células hemato-poyéticas, previamente extraídas y que posteriormente se inyectan al paciente. Se ha realizado un protocolo clínico preliminar para probar la técnica en 3 pacientes (41). Sin embargo, los niveles de enzima alcanzados eran demasiado bajos para obtener un efecto clínico. Las técnicas de transferencia de genes con vectores lentivirales se han utilizado en modelos de ratón con EG con resultados prometedores; sin embargo, aún se encuentran en el dominio de la investigación básica (42).

3.3. Chaperonas farmacológicas

Las chaperonas farmacológicas son pequeñas moléculas que ayudan a las proteínas a recomponer la configuración molecular específica que determina su eficacia funcional. También protegen a las proteínas mediante la prevención de la agregación y facilitan su paso a través de las membranas y, por lo tanto, el transporte en los lisosomas en lo que respecta a las enzimas lisosomales; por tanto, las chaperonas farmacológicas pueden facilitar la funcionalidad de las enzimas y restaurar la actividad intracelular de la glucocerebrosidasa mutante. El desarrollo de este tipo de tratamiento para la EG se encuentra todavía en las primeras etapas de ensayos clínicos y aún no se ha probado su eficacia, pero la estrategia todavía se está estudiando (43). Se ha realizado un estudio piloto con ambroxol (44,45) por su potencial efecto de chaperona.

3.4. Tratamiento sintomático

En la actualidad, con los tratamientos disponibles debe evitarse la esplenectomía en los pacientes con EG. Además de los riesgos habituales (infecciones, trombosis, neoplasia) (46), también existe el riesgo de empeoramiento de la enfermedad (47) debido a un mayor depósito en el esqueleto con producción de complicaciones, fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepático. La esplenectomía debe ser excepcional y considerada solo en los raros casos de falta de respuesta al TES bien realizado, que presentan citopenias graves persistentes (por lo general relacionada con bazo nodulares y esplenomegalia fibrosas). Deben seguirse las recomendaciones habituales para la esplenectomía (vacunación previa frente a gérmenes capsulados y profilaxis antibiótica). En nuestra experiencia, una vez establecida la TES, no hemos registrado eventos de esplenectomía terapéutica en pacientes con EG1 [Datos FEETEG].

Las crisis óseas a menudo requieren la inmovilización temporal y el uso de analgésicos, incluso de los niveles I y II, III (48).

El uso de bifosfonatos es controvertido en la enfermedad de Gaucher, porque la fisiopatología de la disminución de la masa ósea sigue siendo poco conocida. Pare-

ce ser la consecuencia de un trastorno de los osteoclastos o los osteoblastos o, más probablemente, de un desequilibrio entre ambas líneas osteoblastos-osteoclastos. La terapia específica sigue siendo el mejor tratamiento para la osteopenia y la osteoporosis relacionada con la EG. Los bifosfonatos están recomendados en casos de osteopenia persistente tras 2 años de TES, osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas bajo su indicación habitual (49). Están contraindicados en mujeres que desean tener hijos (47).

La cirugía ortopédica puede ser necesaria para las complicaciones óseas como la osteonecrosis y las fracturas patológicas. Excepto en el contexto de una situación de emergencia, es preferible llevar a cabo dicha intervención quirúrgica después de la corrección de las alteraciones hematológicas, particularmente la trombocitopenia.

El trasplante de hígado puede ser propuesto en los pocos pacientes que presentan enfermedad hepática grave que progresa a fibrosis e insuficiencia hepática.

El apoyo psicológico deberá aplicarse sistemáticamente y los pacientes pueden ser orientados a las asociaciones.

4. SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes sin indicación de tratamiento, con enfermedad leve es diferente al de los pacientes que requieren tratamiento.

En aquellos pacientes expuestos a tratamiento, la monitorización del paciente implica, además de la vigilancia clínica habitual, el seguimiento de los parámetros de laboratorio y de seguimiento radiológico. El TES mejora las alteraciones hematológicas y la calidad de vida en pocos meses (50), los biomarcadores (quitotriosidasa, CCL18 y ferritina) disminuyen con relativa rapidez con TES, antes de la normalización de los niveles de plaquetas y hemoglobina (51). La hepatoesplenomegalia disminuye más lentamente, por lo general durante un periodo de 2 años. La reducción de la infiltración de la médula ósea se observa generalmente después de 2-4 años de tratamiento, pero las alteraciones irreversibles (fibrosis hepática o esplénica, osteonecrosis y el infarto óseo secuelas, etc.) no revierten. Una proporción significativa de los pacientes muestra mejoras, pero sin normalización de su citopenia u organomegalia (51).

Los pacientes con EG de tipo 3 requieren también revisiones neurológicas, además de la supervisión propuesta para el tipo 1 de la EG.

Los pacientes pediátricos son revisados con mayor frecuencia: el examen clínico, la curva de crecimiento y la batería completa de pruebas de laboratorio deben realizarse cada seis meses, mientras que las imágenes se utilizan en función de la progresión de la enfermedad. Actualmente, los tratamientos disponibles hacen que sea posible

reducir las citopenias y organomegalias, y disminuir significativamente las manifestaciones óseas, lo que mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

A pesar del tratamiento específico, los pacientes pueden sufrir la aparición de enfermedad de Parkinson o el desarrollo de neoplasias hematológicas o cáncer sólido, cuyo riesgo relativo es superior en la EG. La hipergammaglobulinemia y la aparición de gammapatías monoclonales son indicadores que se deben vigilar en el desarrollo de un mieloma múltiple, cuya incidencia está aumentada en la EG, con un riesgo relativo estimado de al menos 5,9 (95 % CI: 02/08 a 10/08) (52-55).

El deterioro neurológico progresivo en los pacientes con EG de tipo 3, para lo que el TES es lamentablemente ineficaz, impacta en su pronóstico. El resultado siempre es fatal para los pacientes con el tipo 2 de la EG.

PUNTOS CLAVE

Como puntos clave y a modo de resumen se detallan en la tabla IV.

– Tabla IV –
Puntos clave. Resumen recomendaciones

TES	Origen	Dosis	Indicaciones	Recomendaciones	Vía de administración	Ventajas	Inconvenientes
Alglucerasa	Placenta humana				iv		
Imiglucerasa	Ovario de hámster chino	30-60 U/kg/2 semanas	EG1/ EG3		iv	Uso en embarazo	
Velaglucerasa	Fibroblastos humanos	30-60 U/kg/2 semanas	EG1		iv	Uso en embarazo	
Taliglucerasa	Células de zanahoria	30-60 U/kg/2 semanas	EG1		iv		
TRS							
Miglustat		300 mg/día	EG1 leve o moderado que no puedan o quieran TES	Introducción progresiva Control del consumo concomitante de hidratos de carbono	po	Atraviesa BHE Posible enlentecimiento desarrollo síntomas neurológicos	Efectos adversos digestivos y temblor Contraindicado en embarazo
Eliglustat		Depende del perfil metabolizador CYP2D6	EG1	Evitar fármacos y alimentos que se metabolizan por la vía del CYP2D6	po	Alternativa al TES Efectos adversos poco frecuentes	Contraindicado en: embarazo y enfermedad cardíaca preexistente
Otros							
Trasplante			EG1 EG3 en fase previa a aparición de trastornos neurológicos irreversibles			Posibilidad de curación completa	5-10 % mortalidad
Terapia génica						Buenas perspectivas	En estudio
Chaperonas						Buenas perspectivas	En estudio
Tratamiento sintomático							
Analgésicos			Crisis ósea				
Bifosfonatos			Osteoporosis persistente postmenopáusia				Controversias en su uso Contraindicado en el embarazo
Esplenectomía			Excepcional si hay falta de respuesta a TES	Vacunación previa frente a gérmenes capsulados. Profilaxis antibiótica			Infecciones, trombosis, neoplasia, empeoramiento enfermedad
Cirugía ortopédica			Osteonecrosis Fracturas patológicas				
Trasplante de hígado			Progresión a fibrosis o insuficiencia hepática				

BIBLIOGRAFÍA

1. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 1973;289(1):9-14.
2. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1974;291(19):989-93.
3. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE, Jr. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res.* 1998;7(5):373-86.
4. Giraldo P, Solano V, Pérez-Calvo JI, Giralto M, Rubio-Félix D; Disease SGoG. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res.* 2005;14(2):453-62.
5. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1464-70.
6. 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 U S A.* 1990;87(5):1913-6.
7. Giraldo P, Pocovi M, Pérez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica.* 2000;85:792-9.
8. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzhaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis.* 1996;22(2):104-11; discussion 12-4.
9. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):119-23.
10. Zimran A, Loveday K, Fratazzi C, Elstein D. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;39(1):115-8.
11. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood.* 2011;118(22):5767-73.
12. Hollak CE, vom Dahl S, Aerts JM, Belmatoug N, Bembi B, Cohen Y, et al. Force majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;44(1):41-7.
13. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol.* 2009;147(4):561-70.
14. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
15. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:17.
16. Weiss K, González AN, López G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):110-22.

17. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005;7(2):105-10.
18. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):968-75.
19. Aerts JM, Hollak CE, Boot RG, Groener JE, Maas M. Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(2-3):449-56.
20. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebicek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*. 2000;355(9214):1481-5.
21. <http://www.actelion.com>. [Consultada: septiembre 2015].
22. Platt FM, Neises GR, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. *J Biol Chem*. 1994;269(11):8362-5.
23. Andersson U, Butters TD, Dwek RA, Platt FM. N-butyldeoxygalactonojirimycin: a more selective inhibitor of glycosphingolipid biosynthesis than N-butyldeoxynojirimycin, in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(7):821-9.
24. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of alpha-glucosidases, but not beta-galactosidases. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(6):949-54.
25. Van der Spoel AC, Mott R. Differential sensitivity of mouse strains to an N-alkylated imino sugar: glycosphingolipid metabolism and acrosome formation. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):717-31.
26. <http://www.genzyme.com/>. [Consultada:septiembre 2015].
27. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood*. 2010;116(20):4095-8.
28. <http://www.cerdelga.com>. [Consultada: agosto de 2015].
29. Poole RM. Eliglustat: first global approval. *Drugs*. 2014;74(15):1829-36.
30. Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol*. 2014;43(10):1353-60.
31. Larsen SD, Wilson MW, Abe A, Shu L, George CH, Kirchoff P, et al. Property-based design of a glucosylceramide synthase inhibitor that reduces glucosylceramide in the brain. *J Lipid Res*. 2012;53(2):282-91.
32. <http://www.vademecum.es>. [Consultada: septiembre de 2015].
33. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2355-62.
34. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010;116(6):893-9.
35. Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4years of treatment. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53(4):274-6.

36. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):695-706.
37. Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Månsson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation*. 1995;59(6):864-70.
38. Kumar L. Haematopoietic stem cell transplantation: current status. *Natl Med J India*. 2007;20(3):128-37.
39. Mahmoud HK, Elhaddad AM, Fahmy OA, Samra MA, Abdelfattah RM, El-Nahass YH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant hematological disorders. *J Adv Res*. 2015;6:449-58.
40. 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 alglucerase. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(4):595-602.
41. Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolte JA, Esplin JA, et al. Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Hum Gene Ther*. 1998;9(17):2629-40.
42. Dahl M, Doyle A, Olsson K, Månsson JE, Marques AR, Mirzaian M, et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Mol Ther*. 2015;23(5):835-44.
43. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med*. 2009;1(5):268-79.
44. Maegawa GH, Tropak MB, Buttner JD, Rigat BA, Fuller M, Pandit D, et al. Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J Biol Chem*. 2009;284(35):23502-16.
45. McNeill A, Magalhaes J, Shen C, Chau KY, Hughes D, Mehta A, et al. Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1481-95.
46. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. 2014;99(2):392-8.
47. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):319-36.
48. Baris HN, Weisz Hubshman M, Bar-Sever Z, Kornreich L, Shkalim Zemer V, Cohen IJ. Re-evaluation of bone pain in patients with type 1 Gaucher disease suggests that bone crises occur in small bones as well as long bones. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;9,S1079-9796(15)00091-1.
49. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, Sun S. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*. 2004;104(5):1253-7.
50. Vigan M, Stirnemann J, Caillaud C, Froissart R, Boutten A, Fantin B, et al. Modeling changes in biomarkers in Gaucher disease patients receiving enzyme replacement therapy using a pathophysiological model. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:95.
51. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(3):543-53.

52. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol.* 2013;161(6):832-42.
53. De Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(1):53-8.
54. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105(12):4569-72.
55. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* 2009;84(4):208-14.

15

CAPÍTULO

IMPLICACIONES DEL SISTEMA INMUNE EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER. TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Francisco A. Blanco-Favela, José Esteban Espinosa-Luna y Eduardo Terreros Muñoz

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad que se caracteriza por la producción deficiente de una enzima lisosomal (glucocerebrosidasa), que tiene como consecuencia la acumulación del sustrato glucocerebrósido (CGlcer) en los lisosomas de las células del sistema fagocítico mononuclear. En ocasiones, esta enfermedad es consecuencia de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (*GCD*) humana localizado en el cromosoma 1q21-q31. Este padecimiento es el trastorno de depósito lisosomal más frecuente (1).

La enfermedad es tratada con la administración de una terapia de reemplazo enzimático, donde la enzima se obtiene por diferentes metodologías. En ocasiones, esta terapia es susceptible de la generación de anticuerpos que ocasionan el rechazo de la terapia. Existen tres enzimas para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (1,2).

La primera es imiglucerasa (Cerezyme®) que se obtiene utilizando una línea celular de ovario de hámster chino, que se emplea desde 1957 para la fabricación de diferentes proteínas por biotecnología. Desde 1991, cuando fue aprobada por la FDA, su aplicación primero como alglucerasa (obtenida de placenta humana) y después como imiglucerasa ha modificado la historia natural de la enfermedad de Gaucher. Se trata de la glucocerebrosidasa humana monomérica de 497 aminoácidos que contiene cuatro sitios de glicosilación, y difiere en un aminoácido en la posición 495, donde una histidina es sustituida por arginina y la cadena de glicosacáridos en los sitios de

glicosilación ha sido modificada para terminar en azúcares de manosa, lo que le confiere una actividad específica sobre los macrófagos en los que entra mediada por los receptores de manosa. Aproximadamente el 15 % de los pacientes podría desarrollar anticuerpos antiimiglucerasa (3,4).

La segunda enzima, VIPRIV (velaglucerasa-alfa), se obtiene por biotecnología en una línea celular de fibroblastos humanos; es una proteína monomérica de 497 aminoácidos que no presenta ninguna alteración en su secuencia y tiene un patrón de glicosilación similar a la proteína fisiológica humana con 9 manosas; aproximadamente el 2 % de los pacientes puede desarrollar anticuerpos antivelaglucerasa alfa (5,6).

El tercero es Elelyso® (taliglucerasa-alfa). Esta enzima se obtiene de la transfección del ADN recombinante a una célula vegetal (zanahoria). Es una glicoproteína de 506 aminoácidos y que posee 9 aminoácidos adicionales: 2 en el extremo aminoterminal y otros 7 en el carboxilterminal, y, a diferencia de los otros dos tratamientos, aproximadamente el 53 % (7,8) de los pacientes podría desarrollar anticuerpos (Fig. 1).

Terapia de remplazo enzimático (TRE)

Glucocerebrosidasa



Cerezyme* (imiglucerasa)^(1,2)

- Se obtiene utilizando línea de células de ovario de hamster chino.
- Es una glicoproteína monomérica de 497 aminoácidos que contiene 4 sitios de glicosilación.
- Difiere en un aminoácido en la posición 495 donde la histidina es sustituida por arginina.
- Las cadenas de oligosacárido en los sitios de glicosilación han sido modificadas para terminar en azúcares de manosa.
- Aproximadamente el 15 % de los pacientes podría desarrollar anticuerpos⁽³⁾.



VIPRIV* (velaglucerasa alfa)^(1,2)

- Se obtiene utilizando un línea celular humana de fibroblastos.
- Es una glicoproteína monomérica de 497 aminoácidos.
- No presenta alteraciones en la secuencia de aminoácidos.
- Presenta glicosilación similar a la humana con 9 manosas.
- Aproximadamente el 2 % de los pacientes podrían desarrollar anticuerpos⁽⁵⁾.



Elelyso* (taliglucerasa alfa)⁽¹⁾

- Se obtiene por transfección de ADN recombinante en plantas (zanahoria).
- Es una glicoproteína de 506 aminoácidos.
- Contiene 9 aminoácidos adicionales: 2 en el extremo amino terminal y otros 7 en el carboxilo terminal.
- Aproximadamente el 53 % de los pacientes podría desarrollar anticuerpos⁽⁵⁾.

1. Pocovi M. Med Clin (Barc). 2011;137(Supl 1):32-38.
2. Brumstein B, et al. Glycobiology. 2010;20:24-32.
3. Cerezyme. Información para prescribir.
4. VIPRIV. Información para prescribir completa.
5. Taliglucerasa. Información para prescribir completa.

Figura 1. Terapia de remplazo enzimático (TRE). Glucocerebrosidasa.

1. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Como en todo tratamiento, pueden presentarse reacciones adversas, que pueden ser de dos tipos: las reacciones adversas predecibles, donde las más importantes son dosis excesivas o toxicidad, los efectos colaterales, efectos secundarios o indirectos, e interacciones farmacológicas. En las reacciones adversas impredecibles es común encontrar hipersensibilidad mediada por IgE, o bien reacciones pseudoalérgicas o intolerancia e idiosincrasia; la más común es la hipersensibilidad mediada por IgE o la intolerancia a los anticuerpos que se generan (9).

2. SISTEMA INMUNE Y ENFERMEDAD DE GAUCHER

Sistema inmune: es el sistema que se encarga de diferenciar lo propio de lo extraño estableciendo mecanismos de protección, o bien es la respuesta del sujeto dirigida contra toda sustancia que el organismo reconozca como extraña, sea cual sea su origen. De tal manera que el principal dilema del sistema inmune es distinguir lo propio de lo extraño. En humanos, por ejemplo, aproximadamente 10^{14} células son andantes, de las cuales el 10 % son propias y 9×10^{13} corresponden a microbios y parásitos, que son cerca del 10 % de nuestro peso; además se estima que 1 kg de células cae en apoptosis por día.

Respuesta inmunológica: está dividida en dos fases: la respuesta innata y la adaptativa. La respuesta inmune innata inicia reacciones inflamatorias; no es específica de antígeno y carece de memoria inmunológica. Las células que participan en esta etapa son neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células asesinas naturales (NK), mastocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas; estas dos últimas son células presentadoras de antígenos que comienzan la respuesta inmune adaptativa. Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa es específica de antígeno, inducible, transferible y genera memoria inmunológica. En esta participan células T y células B (10-13)

¿Qué es lo extraño?: todos aquellos microorganismos patógenos: hongos, parásitos, virus y/o bacterias; polen, células modificadas por cáncer, células de otro individuo, autoantígenos y algunos fármacos que son capaces de desencadenar una respuesta inmunológica. Los antígenos son generalmente moléculas que activan la respuesta inmunológica y pueden o no generar memoria; generalmente son proteínas, carbohidratos, aminoácidos y lípidos (10-13).

3. RESPUESTA INFLAMATORIA

El proceso inflamatorio comienza con un daño al tejido, que ocasiona un daño endotelial y la producción de moléculas adhesión, plasmina, fibrina, fibrinopéptidos y bradicinina, lo que produce a su vez una activación endotelial mediante la expresión

de moléculas de adhesión como selectinas, que ocasiona el reclutamiento de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, etc.). Por otro lado, el daño tisular induce la activación del complemento, cuyos productos inducen el reclutamiento y degranulación de células cebadas que liberan histamina, leucotrienos y prostaglandinas, provocando así un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y la llegada de más células inflamatorias. Los macrófagos, una vez que se activan, liberan quimiocinas, citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, con lo cual se incrementa el número de células. De tal forma que esta respuesta inflamatoria se produce en las primeras 12 horas después del daño o infección y posteriormente se inicia la respuesta adaptativa que dura 7 días o más, donde intervienen los linfocitos B productores de inmunoglobulinas y los linfocitos T que suelen ser engarzados por los macrófagos y células dendríticas (10-13).

Respuesta inmune humoral: los linfocitos B maduros reconocen al antígeno mediante el receptor IgM o IgD de superficie, lo que induce su activación, que depende de muchos estímulos del linfocito T cooperador. Como consecuencia hay una producción de anticuerpos de tipo IgM y posteriormente un cambio de isotipo, dando como resultado la maduración de la afinidad y la producción de células B de memoria para respuestas secundarias. Determinantes isoticos: 5 isotipos de cadenas pesadas (CH) gamma, mu, alfa, delta, épsilon; 2 isotipos de cadenas ligeras (CL) kappa y lambda. Determinantes idiotípicos: son las regiones variables de las moléculas; mismo isotipo de anticuerpo del mismo individuo *versus* antígenos diferentes (Fig. 2).

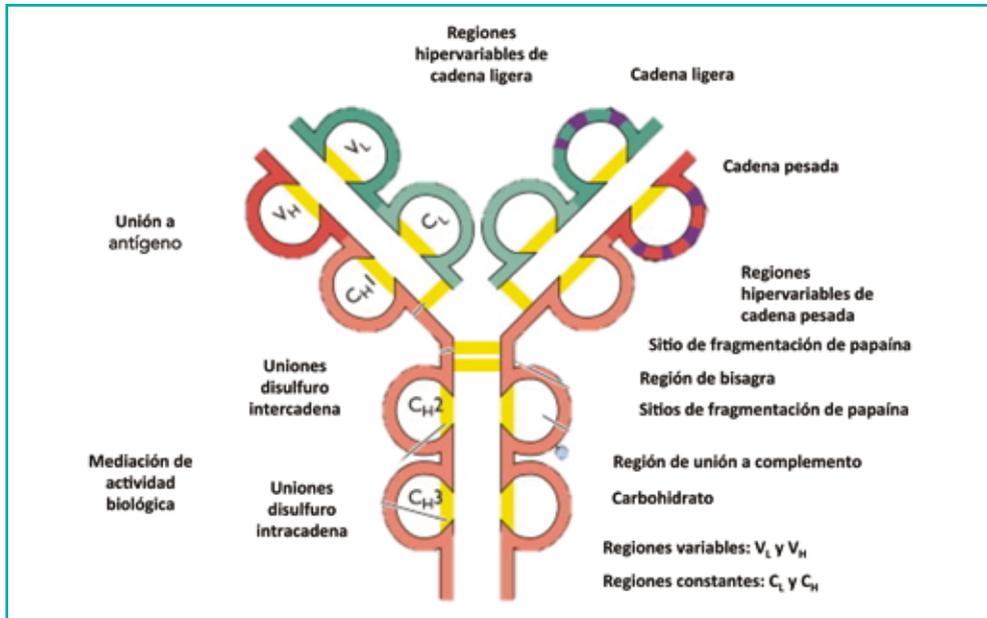


Figura 2. Estructura del anticuerpo.

4. ANTICUERPOS

Son glicoproteínas globulares también denominadas inmunoglobulinas; son sintetizadas por los linfocitos B y secretadas por las células plasmáticas. La estructura general de los anticuerpos son dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras; ambos tipos de cadenas poseen dominios constantes y variables. En los anticuerpos se pueden distinguir dos regiones: la región Fab, que es la que reconoce al antígeno, y la región Fc, que confiere actividad biológica. Esta última región es importante, ya que es donde se unen fracciones del complemento y es la fracción reconocida por el receptor Fc de los macrófagos. Existe gran variedad de anticuerpos, tanta como antígenos. Esta gran variedad se obtiene como consecuencia del reordenamiento y mutación de los genes que codifican para la región variable (V).

Existen dos clases de cadenas ligeras, la cadena κ (en el 60 % de los anticuerpos) y la cadena λ (40 % de los anticuerpos); y cinco tipos de cadenas pesadas (α , δ , γ , μ , ϵ) de tal manera que la cadena pesada corresponde a cada uno de los cinco isotipos de anticuerpos. La IgG se divide en 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, mientras que la IgA tiene dos subclases: IgA1 e IgA2. IgM, IgE, e IgD no cuentan con subtipos (10-13).

IgG es la molécula más abundante (13,3 mg/ml) y está precedida siempre por una IgM que tiene la capacidad de generarse como el primer anticuerpo; tiene una vida media de 23 días y es una inmunoglobulina que atraviesa la placenta; la IgG3 es la más efectiva para activar complemento, seguida de la IgG1 e IgG2, mientras que la IgG4 no es capaz de activar complemento. IgG1 e IgG3 se unen con gran afinidad a receptores Fc γ R e intervienen en la fagocitosis mediante la opsonización; IgG4 tiene una afinidad media e IgG2 una baja afinidad (Fig. 3).

<ul style="list-style-type: none"> • Es la más abundante (13,5 mg/ml) • Vida media de 23 días • La IgG atraviesa la placenta y desempeña un papel importante en la inmunidad fetal • La IgG₃ es la más efectiva en activar complemento seguida de la IgG₁ e IgG₂. La IgG₄ no activa complemento • La IgG₁ e IgG₃ se unen con gran afinidad al FcR, interviniendo en la fagocitosis mediante la opsonización • IgG₄ tiene una afinidad media e IgG₂ una baja afinidad 	Actividad funcional	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
	Neutralización	++	++	++	++
	Opsonización	+++	*	++	+
	Sensibilización para destruir (por células NK)	++	-	++	-
	Sensibilización de mastocitos	+	-	+	-
	Activa el sistema del complemento	++	+	+++	-
	Cruza la barrera placentaria	+++	+	++	+/-
	Nivel sérico prom. (mg/ml ³)	9	3	1	0.5

Figura 3. IgG.

IgE se encuentra en las concentraciones más bajas en el suero con un 0,02 %. Su concentración aumenta en procesos alérgicos. Se une a los FcεR de células cebadas y basófilos, induciendo su degranulación. También interviene en la defensa contra parásitos (Fig. 4).

¿Cuáles son las principales funciones de los anticuerpos? La principal función consiste en reconocer y unirse al antígeno para la destrucción de este. Para conseguir este fin, el dominio constante de las inmunoglobulinas puede activarse por los siguientes mecanismos:

- Activación del sistema de complemento.
- Oponización de los sistemas microorgánicos. Los anticuerpos se unen al antígeno y lo presentan al macrófago para su destrucción.
- Precipitación de toxinas disueltas en el plasma para que sean fácilmente eliminadas por macrófagos.
- Activación de los linfocitos en una determinada zona, facilitando la activación de monocitos y linfocitos.
- Activación de linfocitos y neutralización de virus (10-13).

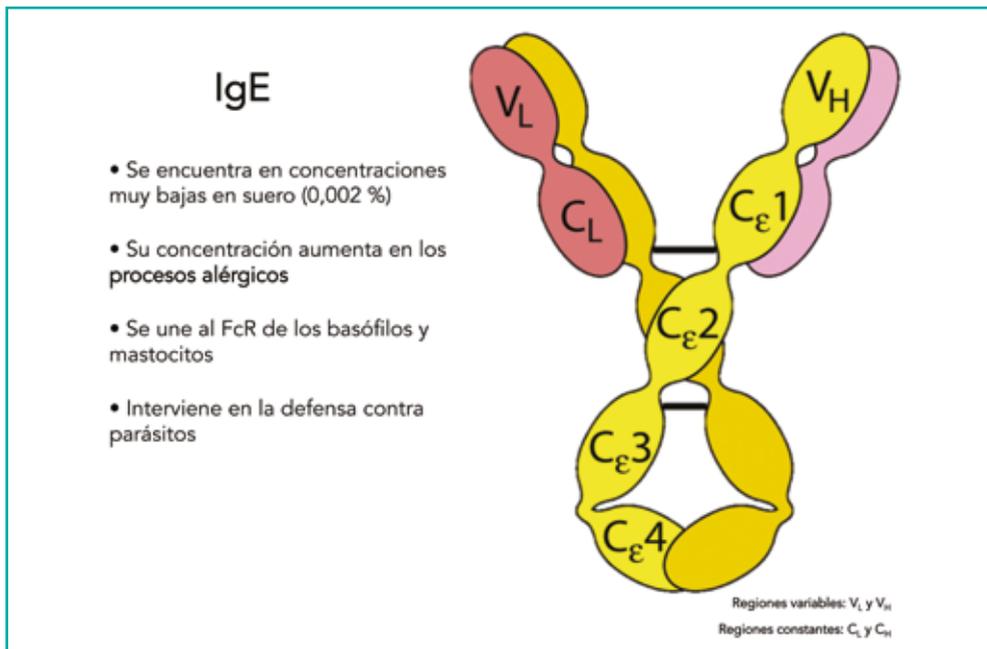


Figura 4. IgE.

El linfocito B expresa sobre su membrana plasmática un receptor (BCR) que corresponde a una inmunoglobulina de membrana y es específico para un antígeno, lo que se conoce como clonalidad. Una vez que el linfocito B reconoce a su antígeno específico, se activa y comienza la expansión clonal de este linfocito B que da como resultado la generación de células de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Durante el reconocimiento del antígeno existen procesos de activación intracelulares que actúan en forma de cascada y ocasionan la activación de genes involucrados en la división y diferenciación celular para la generación de células plasmáticas (10-13).

En la respuesta a una primera infección, la activación del linfocito B *naive* o virgen es lenta, alrededor de los 7-10 días, y se producen principalmente anticuerpos de la clase IgM, de baja afinidad. Esta infección deja memoria; posteriormente, si ocurre una segunda activación con el mismo antígeno de isotipo hacia IgG y una maduración de la afinidad, la respuesta es más rápida, con un pico máximo de respuesta de 3-6 días (10-13).

Los genes para inmunoglobulinas en humanos están localizados en el cromosoma 22 para las cadenas ligeras λ y en el cromosoma 2 para las cadenas κ , y en el cromosoma 14 para las cadenas pesadas. Todos los isotipos de inmunoglobulinas provienen del mismo gen, pero la diversidad está determinada por el rearreglo de los genes que lo conforman. Las primeras cadenas en rearreglarse son las cadenas pesadas, que están constituidas por los segmentos V, D, J y C. Mediante una recombinación somática se unen los segmentos D-J y posteriormente se une el segmento V, originando la fracción VDJ. Este segmento de ADN es transcrito a RNA y por un *splicing* alternativo, se rearregla el segmento C y se genera un mRNA que será transcrito a la cadena pesada. Por otro lado, la cadena ligera carece de segmentos D, por lo que el rearreglo inicial es el VJ, que es transcrito a RNA primario y posteriormente por *splicing* alternativo se rearregla el segmento C, generando el mRNA específico para la cadena ligera. De acuerdo al número de segmentos estimados que existen en humanos para los segmentos V D J y C, se ha estimado que se pueden generar hasta $2,64 \times 10^6$ clones diferentes de linfocitos B (10-13).

Durante este proceso se generan anticuerpos contra antígenos propios que ocasionan la generación de autoanticuerpos. Para evitar esto, existen diferentes puntos de control durante la ontogenia de los linfocitos B tanto a nivel central como en la periferia. A nivel central (tolerancia central) existen los mecanismos de delección clonal, edición del receptor de alta afinidad y la eliminación de rearreglos no productivos; todos estos mecanismos ocasionan la muerte de las células por apoptosis. En la periferia (tolerancia periférica) la ausencia de cooperación ocasiona la muerte por apoptosis.

En la terapia de reemplazo enzimático de la enfermedad de Gaucher se ha reportado la formación de anticuerpos dirigidos contra la enzima, que pueden ser de clase IgG (neutralizantes o no) y anticuerpos de clase IgE, resultantes de una respuesta inmune

aberrante, excesiva o descontrolada, que recibe el nombre de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad son específicas de antígeno (10-13).

5. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

La hipersensibilidad de tipo 1 va a tener un componente inmunológico de tipo IgE, que responde a un alérgeno. En este caso las células efectoras serán los mastocitos, basófilos, y algunos mediadores solubles, producto de la secreción de estas (ocasiona alergia a todos incluyendo la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher) (Fig. 4).

La hipersensibilidad de tipo 2 es ocasionada directamente por IgM o IgG contra antígenos de superficie o tisulares y su mecanismo de acción puede ser por complemento. Su mayor representante es la eritroblastosis fetal.

La hipersensibilidad de tipo 3 es causada por inmunocomplejos en circulación (en todo tipo de células y puede ser causada por LPS bacterianos y proteínas). El ejemplo más representativo es el lupus eritematoso sistémico.

La hipersensibilidad de tipo 4 es causada por linfocitos Th1, citocinas proinflamatorias y macrófagos. Sus activadores pueden ser venenos de insectos, metales, entre otros. La enfermedad más representativa es la enfermedad de Crohn (10-13).

En la respuesta mediada por IgE, la sensibilización está dada por el antígeno, que puede ser un alérgeno presente en un sujeto demasiado atópico. La reacción va a depender de la presencia del antígeno en el sujeto, mientras más antígeno más IgE, y, por lo tanto, hay mayor producción de acciones.

Los alérgenos causan sensibilidad solamente en el 15 % de la población. Algunos ejemplos de alérgenos son ácaros, cucarachas, polen, excremento de animales, o bien alimentos como mariscos, cacahuete, fresas, lácteos, huevo, etc. También pueden ser venenos de abejas o avispas. Los medicamentos también pueden causar reacciones de este tipo (10-13).

La mayor parte de las IgE producidas como consecuencia del primer contacto con el antígeno se encuentran unidas a los receptores de membrana presentes en los mastocitos y basófilos, las cuales se dice que están sensibilizadas como consecuencia de la activación de linfocitos B específicos para un alérgeno por células T productoras de IL-4. Cuando la IgE reconoce a su antígeno, promueve el entrecruzamiento del receptor FcεRI y la señalización a través de estos receptores promueve la liberación del contenido de los gránulos ya formados con mediadores tempranos que pueden ser histamina, TNF-α y proteasas, así como también mediadores tardíos, por ejemplo, quimiocinas, citocinas y leucotrienos. Estos mediadores inician la vasodilatación, broncodilatación, hipersensibilidad intestinal, inflamación, producción de moco,

activación de plaquetas, reclutamiento de eosinófilos, estimulación de terminales nerviosas y daño al tejido (10-13).

6. HIPERSENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS

Algunas de las principales características de hipersensibilidad a los fármacos, son las siguientes (9):

- Aparece en una pequeña fracción de pacientes tras una sensibilización previa.
- Puede producirse incluso con dosis pequeñas de los fármacos.
- Desaparece en unos días o semanas tras suspender el fármaco.
- Puede producir manifestaciones que difieren de cualquier acción farmacológica conocida del fármaco.
- Puede simular reacciones alérgicas conocidas como la enfermedad del suero o anafilaxia.
- La hipersensibilidad se puede manifestar como infiltrados pulmonares con eosinofilia, fiebre por fármacos o síndrome lúpico.
- Suele ser rápida (horas y días) o incluso puede aparecer varios meses después de la administración de fármaco.
- Es demostrable un mecanismo involuntario o supuesto.
- Algunos mecanismos que pueden sugerir reacciones alérgicas o pseudoalérgicas: pueden estar las penicilinas, pueden producirse sueros o antisueros contra toxina y anticuerpos monoclonales o puede parecer un suero antialacrán y anticrotálico. En la tabla I, se encuentran los anticuerpos monoclonales contra diferentes antígenos que pueden ser humanos o quiméricos y que desarrollan diferentes concentraciones de anticuerpos contra ellos mismos.

Entonces ¿contra qué epítopes podrían estar dirigidos los anticuerpos? Recordemos que la glucocerebrosidasa es una enzima propia de células del organismo contra la cual no debería inducir respuesta inmune y en caso de inducirse deberá ser contra diferentes estructuras químicas. De tal manera que la velaglucerasa y la iminiglucerasa, al tener una conformación muy parecida, no deberían inducir una respuesta inmune. El mismo efecto se observa entre la taliglucerasa y la imiglucerasa, ya que son estructuras con una diferencia mínima. Entonces, ¿cuándo solicito anticuerpos antiglucocerebrosidasa?:

- Cuando el paciente no alcance las metas programáticas.
- Cuando el paciente presenta manifestaciones de hipersensibilidad.

– Tabla I –
**Inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales (mabs)
 usados en terapia [comercializados]**

Nombre comercial	Nombre genérico	Tipo de MAB	Tipo de Ig	% de anticuerpos
Humira	adalimumab	humano	IgG ₁	12
Remicade	infiximab	quimérico	IgG ₁	24
Reopro	abciximab	quimérico	Fab	6
Herceptin	trastuzumab	humanizado	IgG ₁	1
Mabthera	rituximab	quimérico	IgG ₁	1
Xolair	omalizumab	humanizado	IgG ₁	0
Simulect	basiliximab	quimérico	IgG ₁	0
Synagis	palivizumab	humanizado	IgG ₁	1
Campath	alemtuzumab	humanizado	IgG ₁	2
Zenapax	daclizumab	humanizado	IgG ₁	9

Del tal manera que ¿cómo deberían reportarse estos autoanticuerpos? ¿Cuánto tiempo de colecta (fecha), descripción de tiempo estatus IgG e IgE (positivo o negativo), títulos de IgG e IgE, % Nab de inhibición y Nab resultados?

La decisión deberá ser individualizada a cada paciente bajo los siguientes criterios:

- Presencia de IgE: el paciente tiene alto riesgo de padecer *shock* anafiláctico, por lo que es necesario suspender el tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) e iniciar con otro TRE.
- Presencia de IgG: dependiendo de las manifestaciones clínicas se decidirá el seguimiento. Cuando las manifestaciones clínicas sean leves no se presentarán cambios en la terapia. Mientras que al presentar manifestaciones clínicas intensas, la TRE será modificada

7. CONCLUSIONES

La hipótesis propuesta para este mecanismo es la siguiente: el anticuerpo unido a la cerebrosidasa es endocitado. Una vez en el endosoma, la IgG es reconocida por el

FcRn, donde el pH ácido del endosoma ($\text{pH} = 2$) promueve el desamblaje del complejo anticuerpo-enzima, por lo que la glucocerebrosidasa será degradada, mientras que el anticuerpo regresa a la superficie celular, en donde no sufre ninguna alteración debido al pH fisiológico ($\text{pH} = 7,4$) y ambos ejercen su función (Fig. 5).

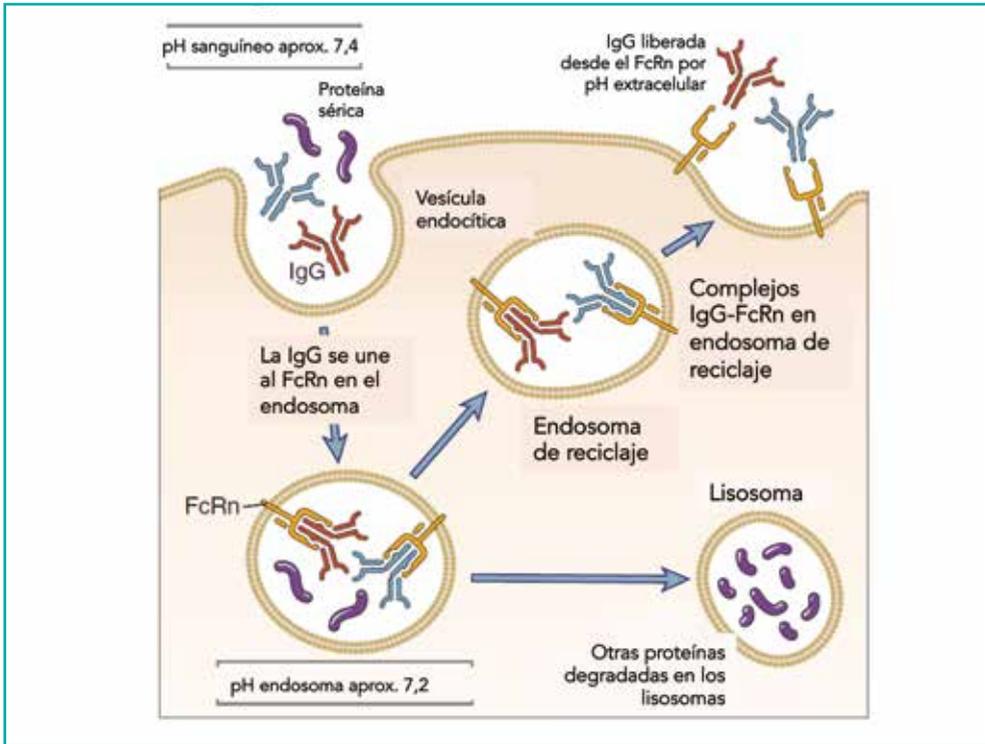


Figura 5. Lo que creo que está pasando con las IgG neutralizantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Futerman AH, Zimran A. Gaucher Disease.. CRC Press, Taylor and Francis Group. Boca Raton, USA; 2007.
2. Molecular basis of treatment in Gaucher disease. Pocovi M. Med clin (Barc). 2011;(suppl1):32-38. DOI: 10.1016/S0025-7753(11)70014-8.
3. Brumshtein B, Salinas P, Peterson B, Chan V, Silman I, Sussman JL, et al. Characterization of gene-activated human acid-beta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. Glycobiol. 2010;(1)24-31. DOI: 10.1093/glycob/cwp138.
4. Cerezyme. Información para prescribir completa: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000157/WC500024112.pdf

5. VPRIV. Información para prescribir completa: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001249/WC500096382.pdf
6. Morris JL. Velaglucerase alfa for the management of type 1 Gaucher disease. *Clin Ther.* 2012;(2):259-71. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.12.017.
7. Taliglucerasa. Información para prescribir completa: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/0224581b1.pdf
8. Eleyso® (taliglucerasa alfa). FDA Clinical review: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022458Orig1s000MedR.pdf
9. Atlas de Alergia e Inmunología Clínica. Edited by: Philip Fireman, MD, editor. 3ª ed. Madrid: Elsevier Spain; 2007.
10. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell.* 5ª ed. NY, USA: Garland Science, Taylor and Francis Group; 2012.
11. Janeway CCh, Travers P, Walport M. *Immunology Biology.* 8ª ed. NY, USA: Garland Science, Taylor and Francis Group; 2012.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Shiv P. *Cellular and Molecular Immunology.* 7ª ed. Saunders. Philadelphia, USA: Elsevier; 2012.
13. Delves PJ, Seamus J, Roitt I. *Essential of Clinical Immunology.* 12ª ed. Oxford-London: Wiley-Blackwell; 2011.

16

CAPÍTULO

ENFERMEDAD GAUCHER Y REGISTROS INTERNACIONALES

José Elías García Ortiz

Un registro de pacientes se define como “un sistema organizado que utiliza métodos de estudio observacionales para coleccionar información uniforme para evaluar resultados específicos para una población definida por una enfermedad particular, condición o exposición, y que sirve a un propósito científico, clínico o político predeterminado” (1).

En la enfermedad de Gaucher (EG), como en otras enfermedades raras, el cuidado médico del paciente es prioritario, así como el seguimiento a largo plazo y, en particular, si el paciente recibe tratamiento, para evaluar su efectividad; en otras enfermedades aún más raras, el seguimiento a largo plazo es fundamental para entender la heterogeneidad clínica y la historia natural de la enfermedad en particular. De esta forma, los registros de pacientes son instrumentos clave para recopilar información uniforme y protocolizada de datos clínicos, epidemiológicos y, sobre todo, para realizar estudios observacionales en la “vida real” (1,2).

A nivel regional, el involucramiento de pacientes, sus familias, compañías farmacéuticas e instituciones de salud es fundamental para un buen manejo de la enfermedad, y la participación en registros nacionales o internacionales favorece una valoración objetiva de la salud de los individuos afectados y la adecuación de políticas de salud acordes a cada país para individualizar el tratamiento, anticipar costos en instancias de Gobierno y mejorar la calidad de vida del paciente a largo plazo (3).

Desde el año 2008, el Grupo Latinoamericano para la Enfermedad de Gaucher ha favorecido el ingreso de pacientes en registros internacionales. Fomenta la realización de consensos regionales y ha mejorado la atención y calidad de vida de los pacientes en la región. Contabilizando más de 900 pacientes. Este registro ha permitido también evidenciar el problema del subdiagnóstico, la falta de evaluaciones de gabinete y de estudios moleculares que, probablemente, en otras regiones del mundo ni siquiera se consideran como una limitación en el abordaje del paciente (4).

La EG fue el primer padecimiento lisosomal que contó con terapia de remplazo enzimática (TRE), desde hace más de 20 años, y es el prototipo en el manejo de enfermedades lisosomales. En la actualidad se cuenta con al menos cinco tratamientos distintos disponibles en casi todas las regiones del mundo: para TRE, por vía IV: imiglucerasa (Cerezyme™, Genzyme), velaglucerasa (Vprip™, Shire) y taliglucerasa (Elelyso™/Uplyso™, Pfizer); para terapia de reducción de sustrato (TRS), por vía oral: miglustat (Zavesca™, Actelion) y eliglustat (Cerdelga™, Genzyme). La oferta terapéutica en este caso, por un lado, posibilitará la inclusión de pacientes en registros internacionales que permitan evaluar, de forma objetiva, la conveniencia de utilizar una u otra terapia, pero también se genera la posibilidad de dividir la población de pacientes en registros basados en terapias específicas más que en la enfermedad. Otras debilidades que tendrían estos registros, basados en terapias más que en enfermedad, son la obtención de información incompleta, la calidad variable de los datos, la falta de transparencia en el tratamiento estadístico de la información y la fragmentación de los datos; lo anterior obliga a utilizar elementos más astringentes en la creación de nuevos registros de pacientes sobre todo cuando se trata de evaluar eficacia y seguridad de los tratamientos (5).

I. PRINCIPALES REGISTROS INTERNACIONALES

I.1. Colaborative Gaucher Group

El registro internacional con el mayor número de pacientes es el International Colaborative Gaucher Group (ICGG). Es un registro internacional, multicéntrico, estrictamente observacional, patrocinado por Genzyme –ahora parte de Sanofi–, que documenta resultados demográficos y clínicos de pacientes con EG. En noviembre de 2015 contaba con casi 7.000 pacientes registrados en todo el mundo. El registro es manejado por un grupo independiente de médicos y científicos (ICGG Regional Coordinators). Los objetivos del ICGG son: favorecer el entendimiento de la variabilidad, progresión e historia natural de la EG para un mejor manejo terapéutico; proporcionar a la comunidad médica recomendaciones para el monitoreo de pacientes y proporcionar reportes en el resultado de pacientes que ayuden a mejorar el cuidado del paciente; y evaluar la efectividad a largo plazo de la TRE (6). Múltiples publicaciones derivadas

de este registro han sido editadas desde la década de los ochenta del siglo pasado y han aportado información relevante en diversos aspectos –historia natural: diagnóstico, tratamiento y manejo; EG tipo 1 en niños: enfermedad ósea y sus complicaciones; enfermedad neuronopática e innovación en metodología estadística (7)–.

1.2. Gaucher Ongoing Survey

El segundo registro más grande es el Gaucher Ongoing Survey (GOS). Es también un registro internacional observacional a largo plazo que cuenta con el apoyo de Shire Pharmaceuticals. En el mes de noviembre de 2015 contaba con 1.008 pacientes registrados en 10 países y 34 centros registrados. En el ámbito iberoamericano se cuenta con la participación de Argentina, Brasil y España. La participación de los pacientes es voluntaria y abierta al diagnóstico de cualquier fenotipo de enfermedad Gaucher. Participan también pacientes sin tratamientos, que estén o hayan estado en tratamiento con velaglucerasa (Vprip™), así como pacientes que hayan recibido o estén recibiendo otros tratamientos. Los objetivos principales de GOS son tener un mejor entendimiento del curso clínico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con velaglucerasa, así como el monitoreo de la seguridad y eficacia de ese tratamiento.

Otros objetivos incluyen la recolección de datos sobre el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes y proporcionar una plataforma para la recogida de datos sobre la experiencia clínica con velaglucerasa y que sea una base de datos eficiente en el manejo basado en evidencia científica de la EG (8).

1.3. French Gaucher Disease Registry

El siguiente registro en tamaño es el French Gaucher Disease Registry (FGDR), con casi 600 pacientes registrados, y a diferencia de los anteriores es una iniciativa nacional que comprende el trabajo realizado desde el año 2004 en centros de referencia regionales distribuidos en todo el país. Los objetivos de este registro son: describir el perfil epidemiológico de pacientes franceses con EG y su seguimiento. Algunas de las fortalezas de este registro son: la participación independiente de los centros de referencia y las autoridades de salud; la evaluación de diferentes TRE/TRS y el establecimiento del manejo integral descentralizado (9).

En fechas recientes se ha publicado un decálogo de principios para la realización de registros de pacientes con enfermedades raras, por parte de organizaciones de enfermedades raras; en la Unión Europea, EURORDIS, y en Norteamérica, NORD en EE. UU. y CORD en Canadá, que perfilan las cualidades ideales en este tipo de registros (Tabla I) (10). El seguimiento puntual de estos principios, aunado a herramientas

metodológicas que mejoren los registros actuales o regulen los nuevos registros, basados en la enfermedad más que en el tratamiento, favorecerá un mejor manejo de la información generada en estas bases de datos (11,12).

PUNTOS CLAVE Y RECOMENDACIONES

Los registros de pacientes con enfermedades raras

- Deben ser reconocidos como una prioridad global en el campo de las enfermedades raras.
- Deben comprender la mayor geografía posible.
- Deben tener como foco de atención una enfermedad o grupo de enfermedades, más que una intervención terapéutica.
- La interoperabilidad y armonización entre los registros debe ser una meta constante.
- Un grupo mínimo de elementos de información común debe ser utilizado en forma consistente en todos los registros.
- Deben estar ligados a los datos de biobancos correspondientes.
- Deben incluir datos directamente reportados por los pacientes, junto con los datos reportados por profesionales de la salud.
- La participación pública y privada debe privilegiarse para asegurar la sustentabilidad de los registros.
- Los pacientes deben ser involucrados en forma igualitaria con sus contrapartes en el gobierno de los registros.
- Deben servir como instrumentos clave en la construcción y empoderamiento de comunidades de pacientes.

Modificado: de http://download.eurordis.org/documents/pdf/EURORDIS_NORD_CORD_JointDec_Registries_FINAL.pdf

BIBLIOGRAFÍA

1. Gliklich RE, Dreyer NA, editores. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2ª. ed. AHRQ Publication N.º 10-EHC049. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
2. McNeil JJ, Piccenna L, Ronaldson K, Ionnides-Demos LL. The value of patient-centred registries in phase IV drug surveillance. *Curr Op Pharmac Med.* 2010;24: 281-8.
3. Martins AM, Kerstenezky M, Linares A, Politei J, Kohan R, Ospina S, et al. Utility of Rare Disease Registries in Latin America. *JIMD Rep.* 2011;1:111-5.

4. Drelichman G, Linares A, Villalobos J, Cabello JF, Kerstenetzky M, Kohan RM, et al. Gaucher disease in Latin America. A report from the Gaucher Disease International Registry and the Latin American Group for Gaucher Disease. *Medicina (B Aires)*. 2012;72:273-82.
5. Hollak CE, Aerts JM, Aymé S, Manuel J. Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;16:16.
6. Gaucher care 2010-2015. Genzyme Corporation - A Sanofi Company. <https://www.gauchercare.com/healthcare/registry.aspx>. (Acceso : 29/11/2015).
7. Weinreb NJ, Kaplan P. The history and accomplishments of the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol* 2015;90:S2-S5.
8. Utah University Health Care 2015. <http://healthcare.utah.edu/clinicaltrials/trial.php?id=FP00003697>. (Acceso: 28/11/2015).
9. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:77.
10. EURORDIS Rare Diseases Europe 2012. <http://www.eurordis.org/content/eurordis-nord-cord-release-joint-declaration-10-key-principles-rare-disease-patient-registries>. (Acceso: 29/11/2015).
11. Richesson R, Shereff D, Andrews J. [RD] PRISM library: Registry item specifications and metadata for rare diseases. *J Libr Metadata*. 2010;10:119-35.
12. Richesson R, Vehik K. Patient registries: utility, validity and interference. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 686:87-104.

A N E X O S

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

TIPO 3 DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

VARIANTE DE EPILEPSIA MIOCLÓNICA

*José Luis Capablo Liesa, Rafael Franco García, Alicia Sáenz de Cabezón
y Pilar Giraldo Catellano*

INTRODUCCIÓN

La epilepsia mioclónica progresiva es una de las formas de presentación de la epilepsia en la infancia con una tendencia a la progresión y neurodegeneración, que relaciona la afectación neurológica del mioclono con las crisis de epilepsia. Generalmente se asocia a alteraciones genéticas y aparece con baja frecuencia en la variante 3A de la enfermedad de Gaucher de tipo 3. El control de las crisis suele ser difícil y los pacientes progresan y fallecen precozmente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 5 años con hepatoesplenomegalia palpable 6 cm y 20 cm por debajo del reborde costal, trombocitopenia $40 \times 10^9/l$ y retraso del crecimiento. En la exploración no se aprecian síntomas neurológicos ni otras alteraciones.

Se realizó aspirado de médula ósea en el que se visualizaron abundantes células espumosas y el diagnóstico de sospecha de enfermedad de Gaucher se confirmó por la actividad glucocerebrosidasa reducida en leucocitos. El genotipo demostró heterocigosis compleja para *L444P/E326K + N188S*.

Unos meses más tarde, el paciente inició tratamiento enzimático sustitutivo (alglucerase, 60 UI/kg cada 2 semanas) y se normalizaron los recuentos celulares, recuperó las cifras de hemoglobina a 15 g/dl y la cifra plaquetaria hasta $200 \times 10^9/l$. Se reducen progresivamente los volúmenes viscerales y la actividad quitotriosidasa, con normalización progresiva del percentil de crecimiento. A los 18 años aparecen los primeros síntomas neurológicos y se inicia un cuadro progresivo de convulsiones, marcha rígida, sacudidas mioclónicas, distonía y crisis nocturnas de espasmos. En septiembre de 1999, pasa a recibir imiglucerasa aumentando la dosis hasta 240 UI/kg cada 2 semanas y añadiendo ácido valproico (VPA; 500 mg/día) para controlar las convulsiones. Durante los años siguientes las manifestaciones hematológicas y viscerales, así como los biomarcadores de EG, continuaron mejorando. Su percentil de crecimiento fue normal; sin embargo, el cuadro neurológico mostraba deterioro implacable con progresiva espasticidad en las extremidades, desarrollo de convulsiones mioclónicas multifocales y ataxia. También se intensifican las alteraciones de la marcha, lo que obliga a utilizar una silla de ruedas. Presenta dificultades en el habla y la deglución, lo que restringe su alimentación y disminuye su capacidad para la lectura. Las convulsiones generalizadas aumentan hasta 40-50 por día. En EEG se apreciaban ritmos de fondo lentos, con actividad generalizada en puntas-onda rápidas a 5 Hz y focalidad temporal izquierda, que se proyectan al área contralateral. Se añade al tratamiento lamotrigina (LTG; 400 mg/día) y clonazepam (CZP; 3 mg/día) sin mejorar.

En 2004 el cuadro neurológico continuaba deteriorándose a pesar de las dosis elevadas de imiglucerasa. El paciente estaba alerta, pero era lento en las respuestas, desorientado en el tiempo y con disartria leve. También presentaba parálisis oculomotora, blefarospasmo bilateral e inexpressión facial. La fuerza muscular era de 4+/5 en los brazos y las piernas. Los reflejos tendinosos profundos eran vivos, y la respuesta extensora bilateral. La sensibilidad estaba conservada, aunque mostraba distonía evidente en los brazos y las piernas, con sacudidas mioclónicas multifocales. En el EEG se observaban ritmos lentos interictales, con actividad de fondo generalizada rápida, con brotes temporales de actividad de punta-onda en 4-5 Hz, con una duración media de 5 segundos, que difundían a áreas contralaterales. Durante la estimulación lumínica no hay respuesta fotoparoxística.

En mayo de 2004 se agregó tratamiento oral con miglustat, 200 mg t.i.d, bajo el régimen de uso compasivo al tratamiento con imiglucerasa a dosis de 60 U/kg cada 2 semanas. El resto del tratamiento anticomitial se mantuvo sin cambios. En los siguientes 12 meses de la terapia combinada se apreció una mejora progresiva del cuadro neurológico. Los parámetros viscerales y de laboratorio de la enfermedad se mantuvieron estables o mejoraron (Fig. 1), se espaciaron las crisis de epilepsia mioclónica y las convulsiones tónico-clónicas, que al inicio del tratamiento eran 20 por día. El sueño, el habla y la deglución, así como la interacción social mejoraron notable-

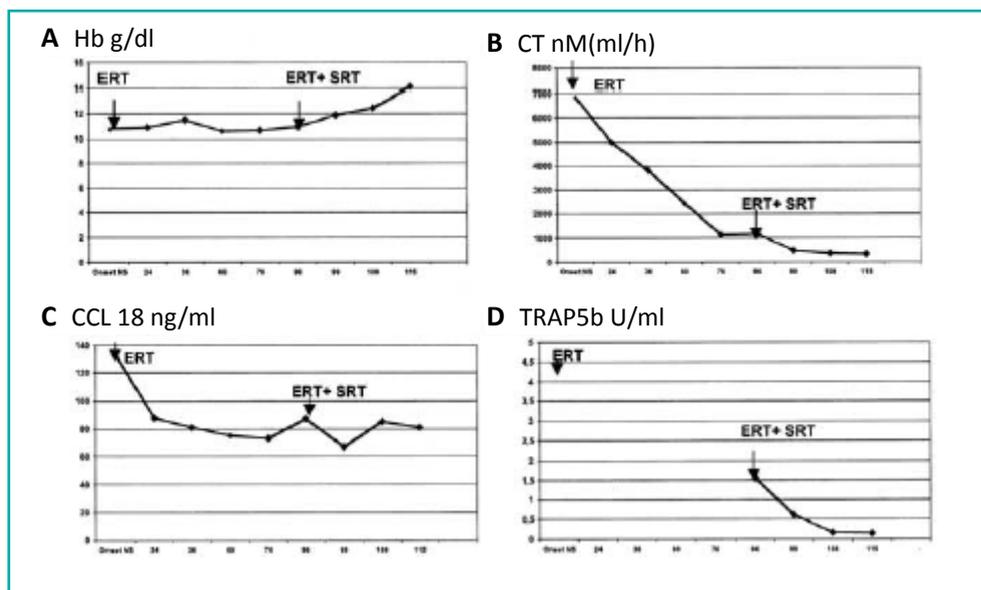


Figura 1. A. Cambios en la concentración de Hb. B. Actividad de quitotriosidasa (CT) tras tratamiento enzimático (ERT), y tras tratamiento combinado ERT + tratamiento oral con el inhibidor de sustrato miglustat (SRT). C. Cambios en la concentración de la citoquina CCL18/PARC. D. Concentración de la isoforma 5b de la fosfatasa resistente a tartrato TRAP5b.

mente. Abandonó la silla de ruedas y progresivamente comenzó a caminar distancias cortas (20 m) con ayuda y, posteriormente, de forma independiente.

A partir de mayo de 2006 sus manifestaciones neurológicas continuaron mejorando, disminuyendo las convulsiones tónico-clónicas progresivamente hasta convertirse en esporádicas. También se apreció mejoría de la confusión mental y reducción de las sacudidas mioclónicas. El habla mejora y la eficiencia del sueño nocturno es normal. El EEG muestra una reducción en la actividad paroxística, tanto focal como generalizada.

DISCUSIÓN

Las epilepsias mioclónicas progresivas son un grupo de síndromes neurológicos raros y heterogéneos en los que la combinación de mioclonías, ataques epilépticos y deterioro neurológico progresivo puede incluir alteración cognitiva, ataxia, síndrome piramidal, signos de tronco cerebral, distonía u otros signos extrapiramidales (1). Esta combinación sintomática es común a diversas entidades como la enfermedad de

Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora, algunas formas de lipofuscinosis neuronal ceroides y una variante del tipo 3 de la enfermedad de Gaucher, y en ninguno de los supuestos disponen de tratamiento curativo (2). En este paciente la combinación de miglustat e imiglucerasa ha mejorado la clínica neurológica, con impacto positivo significativo en la calidad de vida diaria del paciente y mejoría de las manifestaciones neurológicas. La mutación *N188S* se relaciona con las formas neurológicas de EG que desarrollan epilepsia mioclónica (3), bajo la hipótesis de que la glucocerebrosidasa anómala influiría en la muerte de las células neuronales o modificaría a otras proteínas implicadas en la epilepsia (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong K, Sidransky E, Verma A, Mixon T, Sandberg GD, Wakefield LK, et al. Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004;82:192-207.
2. Kowarz L, Goker-Alpan O, Banerjee-Basu S, LaMarca ME, Kinlaw L, Schiffmann R, et al. Gaucher mutation N188S is associated with myoclonic epilepsy. *Human Mutation*. 2005;26:271-3.
3. Kälviäinen R. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015;35(3):293-9.
4. Minassian BA. The progressive myoclonus epilepsies. *Prog Brain Res*. 2014;213:113-22.

CASO CLÍNICO 2

ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICO DE TIPO 3

*Elsa V. Ávila Arreguin, Eduardo Terreros Muñoz, Sergio Franco Ornelas
y José E. García Ortiz*

Introducción

La enfermedad de Gaucher es el más frecuente de los trastornos lisosomales y la variedad –tipo 3–, por sus características y complicaciones neurológicas, ameritan un seguimiento más estrecho así como también una evaluación neurológica completa.

Descripción del caso clínico

Se trata de un adolescente de 17 años de edad, diagnosticado en 1999, con una actividad enzimática de β -glucosidasa de cero y con mutación positiva (*L444P/L444P*), quien, a pesar de tener tratamiento de remplazo enzimático (TRE), sufre crisis convulsivas persistentes.

Discusión

La enfermedad requiere un manejo conjunto y no solo la TRE es suficiente. El apoyo y el tratamiento neurológico son básicos, así lo demuestra este caso. En México se ha realizado una guía de manejo que permite identificar los puntos más importantes de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los trastornos por esfingolipidosis, la enfermedad de Gaucher es la más común. Este padecimiento tiene una distribución panétnica, con una alta prevalencia entre los judíos ashkenazí. En EE. UU. se considera que la prevalencia de este padecimiento es de 2.500 casos (1). La enfermedad de Gaucher (EG) se clasifica en tres tipos:

- Tipo 1: no neuropática. Representa más del 90 % de los casos.
- Tipo 2 o neuropática aguda.
- Tipo 3 o neuropática subaguda (2).

Los pacientes con enfermedad de tipo 3, además de presentar toda la gama de manifestaciones de la EG TI, tienen alteraciones neurológicas que requieren una evaluación clínica y pruebas especiales que permiten establecer un diagnóstico preciso y así poder determinar el tratamiento y seguimiento adecuados.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Adolecente de 17 años de edad que ingresa en Hematología referido del Servicio de Hematología Pediátrica el 2 de octubre de 2012. El diagnóstico de Gaucher de tipo 3 fue realizado en diciembre de 1999. Su actividad enzimática fue cero y el estudio genético molecular mostró homocigosis para la mutación *L444P/L444P*. El paciente fue evaluado por neurología a su ingreso y presentaba las siguientes alteraciones neurológicas: oftalmoplejía oculomotora, deterioro intelectual y presencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Los estudios reportaron:

- Electroencefalograma: se encuentra con trazado de polipuntas y brote de ondas lentas.
- Tomografía de cráneo: atrofia cortico-subcortical, dilatación ventricular, quistes en región de aracnoides, con calcificaciones en el cerebelo, con sospecha de ser secundarias a hiperparatiroidismo. Se realizó valoración endocrinológica sin confirmar diagnóstico.
- Tomografía visceral actual con hígado de 1.209 ml, bazo de 170 ml.
- Densitometría ósea t-score -3,9, densidad mineral ósea baja.
- La resonancia magnética de la columna muestra compresión de cuerpo vertebral en L2.
- Ultrasonido Doppler: con bazo que mide 105 mm x 89 mm, vena esplénica de 4 mm, e hígado normal.

Su examen físico: peso 34 kg, altura 154 cm, tensión arterial 100/60 mmhg, FC 70x min, FR 20x min, temperatura 36 °C. Obedece órdenes sencillas y su lenguaje es limitado. Presenta parálisis oculomotora, persiste con crisis convulsivas ameritando ajustar en diferentes momentos de su vida el tratamiento anticonvulsivo. Tiene hipertrofia gingival, deformidad torácica con aumento del diámetro anteroposterior, que le impide el decúbito dorsal, los ruidos cardiacos sin soplos, el abdomen se encuentra blando, depresible, sin visceromegalias palpables. Las extremidades conservan sus arcos de movilidad.

Analítica: Hb 15,6, Hto 50, VCM 90, leucocitos: $12,4 \times 10^9/l$, neutrófilos 17 %, linfocitos 67 %, monocitos 16 %, plaquetas $151 \times 10^9/l$, glucosa 80,4 mg/dl, creatinina 0,64 mg/dl, ácido úrico 5,6 mg/dl, colesterol 135 mg/dl, triglicéridos 66 mg/dl, TGP 18,2 U/l, GGT 21,1 U/l.

Mantiene tratamiento con TRE en dosis de 60 U/kg cada 14 días, hasta la fecha sin mejoría de las alteraciones neurológicas, con incremento del deterioro neurológico y el control del tratamiento anticonvulsivo ha mejorado los periodos de crisis con uso de DFH 1-1-1^{1/2} y levetiracepam 500 mg vía oral cada 24 horas.

DISCUSIÓN

La EG de tipo 3 tiene una incidencia de 1:200.000. Se caracteriza por iniciarse en la infancia, en la niñez o en el adulto joven. Los pacientes presentan parálisis supranuclear, apraxia oculomotora, crisis convulsivas mioclónicas, retraso del crecimiento y complicaciones hepáticas, pulmonares y sin tratamiento pueden fallecer de epilepsia progresiva y demencia (3,8). El paciente fue diagnosticado a la edad de 5 años. En los pacientes pediátricos con EG de tipo 3 se debe realizar una evaluación neurológica completa que incluya fondo de ojo, movimientos oculares, electroencefalograma, potenciales evocados cerebrales, pruebas neuropsicométricas: IQ, pruebas neuropsicológicas y tomografía cerebral.

Se ha discutido en los últimos años la dosis que debería recibir un paciente recién diagnosticado con EG de tipo 3 y se considera que la terapia deberá de aplicarse en dosis de 60 U/kg cada 2 semanas. Deberá evaluarse incrementar la dosis temporalmente a 120 U/kg cada 2 semanas y si así fuera esta deberá durar por lo menos 6 meses. Posteriormente se debe valorar su disminución nuevamente a 60 U/kg cada 2 semanas. Ni la sintomatología neurológica ni pulmonar mejora con la TRE, por lo tanto, no se utilizan como parámetros para decidir el aumento de la dosis de TRE. Existe un grupo de pacientes con *L444P* que puede cursar con un periodo libre de progresión de la enfermedad, pero deberán cumplir las metas terapéuticas en su seguimiento. Se ha observado que pacientes esplenectomizados y con los genotipos identificados de la forma homocigota para *D409H/D409H*, *G46E/N188S*, *N188S/desconocido*, *F231I*/

F231I y *L444P/L444P*, además de heterocigotos para *L444P*, *F231I* y *D409H*, pueden tener una demencia lenta y progresiva (4,5,9-11).

El deterioro neurológico de este paciente ha sido progresivo (6) y lento, con afectación por crisis convulsivas (7) que han propiciado que solo pueda responder a órdenes sencillas. Estas condiciones limitan su función y calidad de vida. El manejo neurológico, así como el ajuste de la terapia, debe ser responsabilidad del especialista de una clínica de Gaucher que permita tener la posibilidad de un adecuado tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vellodi A. Lysosomal Storage Disorders Br J Haematol. 2005;128:413-31.
2. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher's disease. Curr Opin Pediatr. 2005; 17:519-524.
3. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;16(18):2835-43.
4. Weinreb NJ, Charrow J. The Bone in Gaucher Disease. Am J Med. 2002;113:1-7.
5. Rosenthal DI, Scott JA, Barranger J, Mankin HJ, Saini S, Brady, LK et al. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. J Bone Joint Surg Am. 1986;68(6):802-8.
6. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis. 2013;36:687-702.
7. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Amir-Levi Y, Katzburg S, et al. Pyrimethamine increases beta-hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. Mol Genet Metab. 2011;102:356-63.
8. Le Ber I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, et al. (2003) Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. Brain. 2003;126:2761-72.
9. Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. Ann Neurol. 2008;64(5):514-22.
10. Hollak CE. An evidence-based review of the potential benefits of taliglucerase alfa in the treatment of patients with Gaucher disease. Core Evid. 2012;7:15-20.
11. Benko W, Ries M, Wiggs EA, Brady RO, Schiffmann R, Fitzgibbon EJ. The saccadic and neurological deficits in type 3 Gaucher disease. PLoS One. 2011;6:e22410.

CASO CLÍNICO 3

ENFERMEDAD DE PARKINSON EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER DE TIPO I

Derlis González Rodríguez, Diana González Hermosa y Gustavo Báez Valiente

Resumen

La mutación en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) ha sido asociada a la enfermedad de Parkinson en numerosos estudios. El mecanismo no se encuentra definido, pero se sostiene que los déficits no son producidos por depósito de glucocerebrosidos, sino que el mecanismo es eminentemente característico de una enfermedad de Parkinson clásica, aunque con manifestaciones a una edad más temprana y con una evolución tórpida.

Caso clínico

Paciente de 40 años diagnosticada con enfermedad de Gaucher a los 15 años. Inicia terapia de reemplazo enzimático a los 31 años con velaglucerasa alfa 60 UI/kg cada 2 semanas, con excelente adherencia al tratamiento hasta la fecha. Después de 1 año de haber iniciado el tratamiento enzimático presenta las manifestaciones neurológicas características de la enfermedad de Parkinson. Inició su cuadro de enfermedad de Gaucher con manifestaciones hematológicas, sin afectación ósea, pulmonar y, en un principio, sin afectación neurológica o neuropsiquiátrica. Actualmente, tras 9 años de tratamiento, presenta parámetros hematológicos dentro de la normalidad y deterioro importante en el aspecto motor, con rigidez, movimientos involuntarios repetitivos e importante bradicinesia.

La progresión de la enfermedad de Parkinson es independiente al de la enfermedad de Gaucher, a pesar del correcto tratamiento de ambas patologías, ya que no se observa mejoría alguna en el cuadro neurológico. La paciente es heterocigota para la mutación *N370S*.

Palabras clave:

Gaucher, Parkinson, GBA, mutación.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher es una patología de acumulación lisosómica con patrón de herencia autosómico recesivo, caracterizada por una hidrólisis disminuida del glucocerebrósido por una actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa (gen *GBA*) (1).

Clásicamente se ha subdividido en tres subtipos; el subtipo 1 es el más frecuente y carece de enfermedades neurológicas. Esta subdivisión es cada vez más cuestionada y se ajusta menos a la realidad heterogénea clínica de la enfermedad, ya que en varias publicaciones se han descrito alteraciones neurológicas tales como enfermedad de Parkinson, neuropatía periférica y afectación cerebral subclínica en pacientes con el tipo 1 (2).

Varias líneas de evidencia sugieren una asociación entre parkinsonismo y mutaciones en el gen que codifica la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (*GBA*). Múltiples estudios independientes reportaron una frecuencia aumentada de mutaciones en el gen *GBA* en varias cohortes de pacientes con parkinsonismo, no específico a un grupo étnico o mutación específica, lo que lo hace el factor de riesgo genético más común para la enfermedad de Parkinson (3).

La enfermedad de Parkinson es un desorden común, progresivo, neurodegenerativo que típicamente se inicia a los 70 años y que cursa con bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural, además de otros compromisos en el área extramotora. El parkinsonismo es visto además en algunas condiciones, incluyendo la enfermedad de Gaucher de tipo 1 (*post mortem* los pacientes presentan varias condiciones neuropatológicas típicas de la enfermedad de Parkinson, incluyendo cuerpos de Lewy y sinucleína alfa positivo en el córtex) (4).

No solamente la mutación de *GBA* predispone a desarrollar Parkinson, sino que aparentemente contribuye a la clínica heterogénea en comparación con el Parkinson idiopático, como por ejemplo pacientes con la mutación *GBA1* tienen un inicio de síntomas a menor edad, signos clínicos simétricos e incidencia aumentada de trastornos neuropsiquiátricos (5). El mecanismo por el cual las mutaciones en el gen *GBA* están relacionadas con la enfermedad de Parkinson permanece desconocido. Como

las mutaciones llevan a una reducción en la actividad enzimática, las mutaciones más severas (como *84GG*) se asocian a mayor riesgo de desarrollar Parkinson en comparación con mutaciones más “leves” (*N370S*). La pérdida de dicha actividad puede ser uno de los mecanismos patogénicos. Sin embargo, el hecho de que la mayoría no desarrollará dicha enfermedad, a pesar de la actividad de la glucocerebrosidasa disminuida, mientras que los heterocigotos tienen más riesgo comparando con controles, sugiere un mecanismo adicional (6).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, raza blanca, hispanolatina, paraguaya, de 40 años, casada, una hija (sin patologías neurológicas ni Gaucher actualmente).

Inicia con síntomas a la edad de 15 años, con hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia, sin ninguna manifestación neurosiquiátrica o déficit motor. Se realiza diagnóstico citológico por PAMO a los 20 años y a los 25 años se realiza confirmación diagnóstica por genotipo (*N370S/-*) y actividad enzimática (β -glucosidasa 0,59 U/l/hora, quitotriosidasa 1.571,10 U/l/hora), con lo que se confirma el diagnóstico de enfermedad de Gaucher de tipo I no neuropático.

Inicia el tratamiento en junio 2007, a los 31 años, con velaglucerasa alfa 60 U/kg cada 2 semanas. Al inicio de la terapia presentaba gran hepatoesplenomegalia, anemia de grado II, trombocitopenia ($< 100 \times 10^9/l$). No presentó afectación ósea y no presentaba signos clínicos neurológicos

Antecedentes familiares: no presenta antecedentes de enfermedades neurológicas ni enfermedades de depósito.

En cuanto a los signos clínicos y la historia natural del Parkinson de la paciente, el cuadro extrapiramidal se inició a los 32 años, de forma rígida acinética, presentando a partir del tercer año fluctuaciones motoras (periodos *on off*) a lo que luego se agregaron:

- Deterioro de fin de dosis.
- Periodos *off* resistentes.
- Discinesia de pico de dosis.
- Distonías en *off*.

En cuanto a los trastornos no motores, predominaron en el inicio trastornos del sueño REM y depresión, y luego trastornos autonómicos.

Actualmente, la paciente se encuentra con la siguiente medicación: levodopa de 250 mg, medio comprimido cada 3 horas; pramipexol de 1,5 mg, un comprimido por

la noche; amantadina de 100 mg, medio cada 12 horas; clonazepan de 2 mg, medio por la noche; y venlafaxina de 75 mg, un comprimido por la noche.

Recibe terapia domiciliaria con velaglucerasa 60 U/kg cada 2 semanas, con excelente adherencia a la terapia tanto neurológica como enzimática, con parámetros hematológicos normales y regresión total de las visceromegalias y sin ningún evento adverso desde el inicio del tratamiento con el fármaco y con un franco deterioro neurológico que empeora con el tiempo, a pesar de la terapéutica dirigida a ambas afectaciones.

DISCUSIÓN

Los pacientes portadores de la enfermedad de Gaucher tienen mayor predisposición a presentar enfermedad de Parkinson, sobre todo se predisponen a un inicio temprano. La presencia del genotipo en los pacientes portadores también predispone a la presencia del Parkinson; además, en este caso, como en otros presentados en distintas publicaciones, la progresión de la enfermedad es independiente a la progresión de la enfermedad de Gaucher, a pesar de la terapia de reemplazo enzimático y a la excelente respuesta de los parámetros hematológicos. En Paraguay en una población de 55 pacientes con enfermedad de Gaucher, se presentó un solo caso de enfermedad de Gaucher y Parkinson (1,8 %); no se conocen pacientes de origen judío.

A pesar de que se ha descrito que la asociación más frecuente es la enfermedad de Parkinson a mutaciones más “agresivas”, como la *84GG*, en la paciente de este caso se asocia a una mutación *N370S*.

Se observa entonces una independencia entre las dos patologías en cuanto a la respuesta al tratamiento, a pesar de la asociación de orígenes genéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giraldo P, Giralt M, Pérez J, Pocoví M (eds.). Enfermedad de Gaucher 2ª ed. Madrid: FEETEG; España; 2004. p. 29.
2. Giraldo P, Pocoví M, Roca M (eds.). La afectación ósea en la enfermedad de Gaucher. Madrid: FEETEG; 2009. p. 17.
3. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multi-center Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1651-61.
4. Sidransky E, López G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012;11:986-98.
5. Cox TM, Rosenbloom BE, Barker RA. Gaucher disease and comorbidities: B-cell malignancy and parkinsonism. *AJH.* 2015;90(1):25-8.
6. Alcalay R, et al. Glucocerebrosidase activity in Parkinson's disease with and without GBA mutations. *Brain.* 2015;138:2648-58.

ciberer isciiii



SANOFI GENZYME 

ISBN 978-84-16565-23-4



9 788416 585236

GZES.CERZ.16.06.0077

ARÁN

La afectación neurológica en la ENFERMEDAD DE GAUCHER

Pilar Girálto ■ Alejandro Camacho ■ José Luis Copablo