



Rojas Velázquez Joan Natael

Pineda Gutiérrez Carlos Omar

Ensayo patología molecular

PASIÓN POR EDUCAR

Biología Molecular en la Clínica

8°B

Comitán de Domínguez Chiapas a 07 de marzo de 2025

Índice

| | |
|---------------------------------------|----|
| Introducción | 4 |
| Prevalencia | 5 |
| Clasificación | 5 |
| Enfermedad de Gaucher tipo I | 5 |
| Enfermedad de Gaucher tipo II | 6 |
| Enfermedad de Gaucher tipo III | 6 |
| Incidencia | 6 |
| Base molecular | 7 |
| Patogenia | 8 |
| Manifestaciones Clínicas | 8 |
| Diagnostico | 9 |
| Tratamiento | 10 |
| Esperanza de vida | 11 |
| Anexos | 12 |

Enfermedad de gacucher

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) pertenece al grupo de Enfermedades por Depósito Lisosomal (EDL), las cuales son enfermedades genéticas en las que se produce un depósito de material no degradado en los lisosomas. Se han identificado más de 50 EDL, en las que existe un error en el metabolismo celular, de modo que falta o hay un trastorno funcional en una enzima.

Como consecuencia, se acumula en los lisosomas el metabolito que en condiciones normales es metabolizado por esa enzima. La EG constituye la enfermedad más común dentro de las EDL. Existen tres variantes de la misma, en función de la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) y el curso de la enfermedad, siendo la variante no neuropática o tipo 1 la más frecuente. En la EG se pueden objetivar alteraciones óseas, visceromegalias, citopenias, afectación del SNC, afectación pulmonar y recientemente se ha relacionado con un aumento de riesgo de desarrollar Enfermedad de Parkinson y ciertas neoplasias, como Mieloma Múltiple.

La Enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez en 1882 por el médico francés Philippe Charles Ernest Gaucher, quien, durante la preparación de su tesis doctoral, realizó la autopsia de una paciente de 32 años que había fallecido tras presentar marcada esplenomegalia, describiéndolo como "Hipertrofia Idiopática del Bazo sin Leucemia". De la descripción de este caso, se estableció la enfermedad de Gaucher como entidad específica, aunque no fue hasta 1924, cuando el médico alemán H. Lieb aisló un compuesto graso en los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Este compuesto se identificó como Glucocerebrósido 10 años después por el médico francés A. Aghion.

Prevalencia

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética poco frecuente que afecta a entre 1 y 100 mil nacimientos. Es más frecuente en personas con ascendencia judía asquenazí. La forma más frecuente es la enfermedad de Gaucher tipo 1, que afecta a entre 1 y 100 mil personas. La enfermedad de Gaucher tipo 2 y 3 son afecciones muy poco frecuentes. Existe un tratamiento disponible pero la carencia de legislación en México limita su uso.

En condiciones normales, la glucocerebrosidasa hidroliza glucocerebrósido a glucosa y ceramida. Los defectos genéticos de la enzima causan acumulación de glucocerebrósidos en los macrófagos tisulares por fagocitosis, con formación de células de Gaucher. La acumulación de células de Gaucher en los espacios perivasculares del encéfalo causa gliosis en las formas neuronopáticas. Hay 3 tipos de enfermedad de Gaucher, que varían en cuanto a epidemiología, actividad enzimática y manifestaciones.

Clasificación

Enfermedad de Gaucher tipo I

El tipo I (no neuronopático) es el más frecuente (90% de los casos). La actividad enzimática residual es máxima. Las personas de ascendencia judía asquenazí corren un riesgo más elevado; 1 de cada 12 es portadora. El comienzo varía desde la niñez hasta la adultez.

Los signos y síntomas de la enfermedad de Gaucher tipo I son hepatoesplenomegalia, patología ósea (p. ej., osteopenia, crisis dolorosas, lesiones osteolíticas con fracturas), retraso del crecimiento, retraso de la pubertad, equimosis

y pinguéculas. La epistaxis y las equimosis secundarias a trombocitopenia son frecuentes.

Las radiografías muestran ensanchamiento de los extremos de los huesos largos (deformidad en matraz de Erlenmeyer) y adelgazamiento cortical.

Enfermedad de Gaucher tipo II

El tipo II (neuronopático agudo) es el más raro, y la actividad enzimática residual en este tipo es mínima. Comienza durante la lactancia.

Los signos y síntomas de la enfermedad de Gaucher tipo II son deterioro neurológico progresivo (p. ej., rigidez, convulsiones) y muerte hacia los 2 años de edad.

Enfermedad de Gaucher tipo III

El tipo III (neuronopático subagudo) se ubica entre los tipos I y II en cuanto a incidencia, actividad enzimática y gravedad clínica. Comienza en cualquier momento de la infancia.

Las manifestaciones clínicas varían según el subtipo y consisten en demencia y ataxia progresivas, compromiso óseo y visceral y parálisis supranucleares con opacidades corneales. Los pacientes que sobreviven hasta la adolescencia pueden vivir por muchos años.

Incidencia

La incidencia de la Enfermedad de Gaucher puede variar geográficamente. La Enfermedad de Gaucher 1 es el trastorno genético más común en la población judía Ashkenazi. La Enfermedad de Gaucher 2 y la Enfermedad de Gaucher 3 ocurren con más frecuencia en poblaciones asiáticas, incluyendo Japón, China, Taiwán e India. Variantes genéticas específicas del gen *GBA1* están asociadas con la

Enfermedad de Gaucher 2 y la Enfermedad de Gaucher 3 en ciertas regiones, como la variante L483P y la variante D448H descrita originalmente en el área de Negev.

Base molecular

La enfermedad de Gaucher es un trastorno de almacenamiento lisosomal hereditario que provoca que los pacientes tengan niveles bajos de la enzima glucocerebrosidasa (GCasa). Esta enzima tiene la función de descomponer la sustancia grasa glucocerebrósida. Si no hay suficiente enzima GCasa, la grasa puede acumularse en células especializadas llamadas macrófagos que se acumulan en el hígado, el bazo y la médula ósea, provocando inflamación y disfunción orgánica.

Esta enzima es activa en los lisosomas, que son estructuras dentro de las células que actúan como centros de reciclaje. Los lisosomas utilizan enzimas digestivas para descomponer las sustancias tóxicas, digerir las bacterias que invaden la célula y reciclar los componentes desgastados de las células. La beta-glucocerebrosidasa descompone (metaboliza) una sustancia grasa llamada glucocerebrosido (glucosilceramida) en sustancias más simples que pueden ser utilizadas por la célula, un azúcar (glucosa) y una molécula de grasa más simple (ceramida). Las mutaciones en el gen *GBA* reducen o eliminan la actividad de la beta-glucocerebrosidasa. Cuando no hay suficiente enzima el glucocerebrosido y sustancias relacionadas pueden acumularse a niveles tóxicos dentro de las células. Los tejidos y órganos se dañan por la acumulación anormal y el almacenamiento de estas sustancias, causando las características de la enfermedad de Gaucher.

Esta afección surge a causa de mutaciones en el gen *GBA*. Esta mutación en el gen altera la actividad de la GCasa. La enfermedad de Gaucher se transmite por herencia autosómica recesiva, es decir, cada progenitor transmite un gen mutado. Todas las personas tienen dos copias del gen *GBA*. Las personas que tienen una copia del gen que no funciona correctamente se denominan portadoras. Las personas que presentan la enfermedad de Gaucher heredan de cada uno de sus progenitores una copia mutada del gen, es decir, no tienen ninguna copia funcional

del gen. Si ambos progenitores son portadores, el hijo tendrá 1 posibilidad entre 4 de nacer con la enfermedad de Gaucher, 1 posibilidad entre 2 de convertirse en portador y 1 posibilidad entre 4 de no tener la enfermedad ni ser portador. La afección no tiene factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, pero la enfermedad de Gaucher afecta con más frecuencia a personas con ascendencia judía asquenazí. Aproximadamente 1 de cada 14 judíos asquenazíes es portador de la mutación genética.

Patogenia

En la enfermedad de Gaucher existe un error en el metabolismo celular, de modo que hay déficit en la enzima glucocerebrosidasa, la cual se encarga de la descomposición hidrolítica del compuesto Glucosilceramida en glucosa y ceramida. Este compuesto está presente normalmente en las membranas celulares y es degradado como parte del proceso de regeneración de las membranas celulares.

La deficiencia de la enzima conduce a acumulación de Glucosilceramida y otros glicolípidos en los lisosomas de los macrófagos, principalmente en el bazo, hígado, médula ósea, cerebro, osteoclastos y menos a menudo en los pulmones, la piel, los riñones, la conjuntiva y el corazón. En la Enfermedad de Gaucher existe un importante componente inflamatorio asociado que repercute en la progresión de la afectación sistémica de la enfermedad. Se ha objetivado elevación de marcadores inflamatorios, como IL 6 e IL 10, correlacionándose ambas con el grado de afectación ósea de la enfermedad.

Manifestaciones Clínicas

Se caracteriza por esplenomegalia, citopenias, usualmente anemia y trombocitopenia, disnea y manifestaciones hemorrágicas. Las citopenias son secundarias a infiltración de la médula ósea o por hiperesplenismo. Las organomegalias puede alcanzar proporciones masivas y la esplenomegalia es a menudo la primera presentación. Como resultado de las organomegalias, los

pacientes pueden presentar anorexia, sensación de plenitud y en algunos casos, dolor abdominal agudo. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos durante toda su vida. Sin embargo, incluso los "asintomáticos" suelen tener organomegalias y citopenias. La mayoría de los niños tienen problemas de crecimiento y desarrollo con retraso de la pubertad. La afectación ósea se manifiesta por dolor, osteoporosis, necrosis vascular y crisis óseas. Se puede producir disminución de la densidad mineral ósea, infiltración y la afectación de la microvasculatura, que conduce a las denominadas "crisis óseas", producto de la isquemia que se produce. Las mismas suelen implicar la tibia proximal o la porción distal del fémur y se manifiestan con ataques de dolor agudo y fiebre asociadas a leucocitosis, debiendo ser diferenciadas de la osteomielitis. Se puede producir, además, afectación pulmonar debido a afectación alveolar e intersticial por las células de Gaucher.

Los niños o adolescentes con EG tipo 1 a menudo tienen una marcada esplenomegalia, hematomas con facilidad, sangrado, hipermetrorragia y lento crecimiento y desarrollo de la pubertad.

Diagnostico

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se sospecha a partir de la historia clínica y las analíticas de laboratorio, confirmándose tras evidenciarse un déficit de glucocerebrosidasa y realizándose estudios de mutaciones genéticas cuando el diagnóstico es dudoso. Antiguamente, el diagnóstico se solía realizar al ver las Células de Gaucher en un aspirado de médula ósea. Las células de Gaucher son macrófagos con depósitos de Glucocerebrósidos en su interior. Ahora en la actualidad el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se realiza por análisis del DNA y/o enzimático en los leucocitos. Se detectan portadores y se distinguen los tipos por análisis de las mutaciones.

Si bien la biopsia es innecesaria, las células de Gaucher macrófagos tisulares cargados de lípidos en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos o la médula ósea o el encéfalo, que tienen aspecto de papel de seda arrugado son diagnóstica.

Tratamiento

Actualmente hay dos tipos de tratamiento específicos principales: el reemplazo con la enzima deficiente, y el tratamiento para medicamentos para reducción de sustrato.

Terapia de reemplazo enzimático: en que se administra la enzima que es deficiente en la enfermedad. Incluye los medicamentos como, imiglucerasa , velaglucerasa alfa y taliglucerasa alfa.

El reemplazo enzimático con glucocerebrosidasa IV es eficaz en los tipos I y III; no hay un tratamiento para el tipo II. Se modifica la enzima para una eficiente llegada a los lisosomas. Los pacientes que reciben reemplazo enzimático requieren controles sistemáticos de hemoglobina y plaquetas, evaluación sistemática del volumen del bazo y el hígado por TC o RM y evaluación sistemática de la patología ósea por radiografías óseas, absorciometría de rayos X de energía dual o RM.

La terapia de inhibición de sustrato se basa en limitar la producción del sustrato el compuesto que no se puede metabolizar, en el interior del organismo. En la enfermedad de Gaucher la inhibición de la síntesis de glucosilceramida ayuda a evitar la acumulación de las sustancias grasas. Los inhibidores de la glucosilceramida sintasa incluyen varios medicamentos como: el miglustat, un inhibidor oral de la glucosilceramida sintasa, reduce la concentración de glucocerebrosidos (el sustrato de la glucocerebrosidasa) y es una alternativa en pacientes que no pueden recibir reemplazo enzimático y el eliglustat, otro inhibidor oral de la glucosilceramida sintasa, también reduce la concentración de la glucocerebrosida.

La esplenectomía puede ser útil en pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia, o cuando el tamaño del bazo provoca molestias. Los pacientes con anemia también pueden requerir transfusiones de sangre.

El trasplante de médula ósea o de células madre determina una cura definitiva, pero se considera el último recurso debido a la morbilidad sustancial.

Esperanza de vida

La esperanza de vida de una persona con enfermedad de Gaucher depende del tipo de enfermedad y de la prontitud del tratamiento. Los pacientes con tipo I que reciben terapia adecuada pueden tener una vida normal. Los tipos II y III presentan más riesgos, pero el tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico.

Tipo 2: la forma infantil de esta enfermedad puede conducir a la muerte temprana. La mayoría de los niños afectados muere antes de los 5 años de edad.

Tipo 3: la enfermedad de Gaucher tipo 3 es la forma neurológica subaguda de la enfermedad de Gaucher. El tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico.

En general la gente con la enfermedad de Gaucher tipo 1 tiene un mayor riesgo de contraer la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy. La enfermedad de Gaucher tipo 2 generalmente es mortal antes de los 2 años. La gente con Gaucher tipo 3 puede ver su esperanza de vida acortada.



Anexos