



ENFERMEDADES RARAS: ENFERMEDAD DE GAUCHER

Autor: Blanca Ureña Gálvez

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El concepto de enfermedad rara se establece en función del índice de prevalencia, que es bajo. La Unión Europea (UE) lo sitúa en 5 de cada 10.000 habitantes. Además de por su baja prevalencia, las patologías huérfanas se caracterizan, fundamentalmente, por ser graves, evolutivas y crónicas.

OBJETIVO

La investigación y revisión bibliográfica de un grupo importante de enfermedades raras como es el de las enfermedades lisosomales, y de forma más detallada se estudiará la enfermedad de Gaucher.

MATERIAL Y MÉTODOS

Bases de datos:

- PubMed
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
- ORPHANET

Artículos de la revista de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias.

Causa: déficit de proteínas necesarias para el normal funcionamiento del lisosoma

Consecuencia: acumulación de sustratos sin degradar en el lisosoma

CLASIFICACIÓN

- 50 EDL

CLÍNICA

- Visceromegalia
- Deformidades esqueléticas
- Afectación neurológica

DIAGNÓSTICO

- Medida de la concentración del metabolito/actividad enzimática

TRATAMIENTO

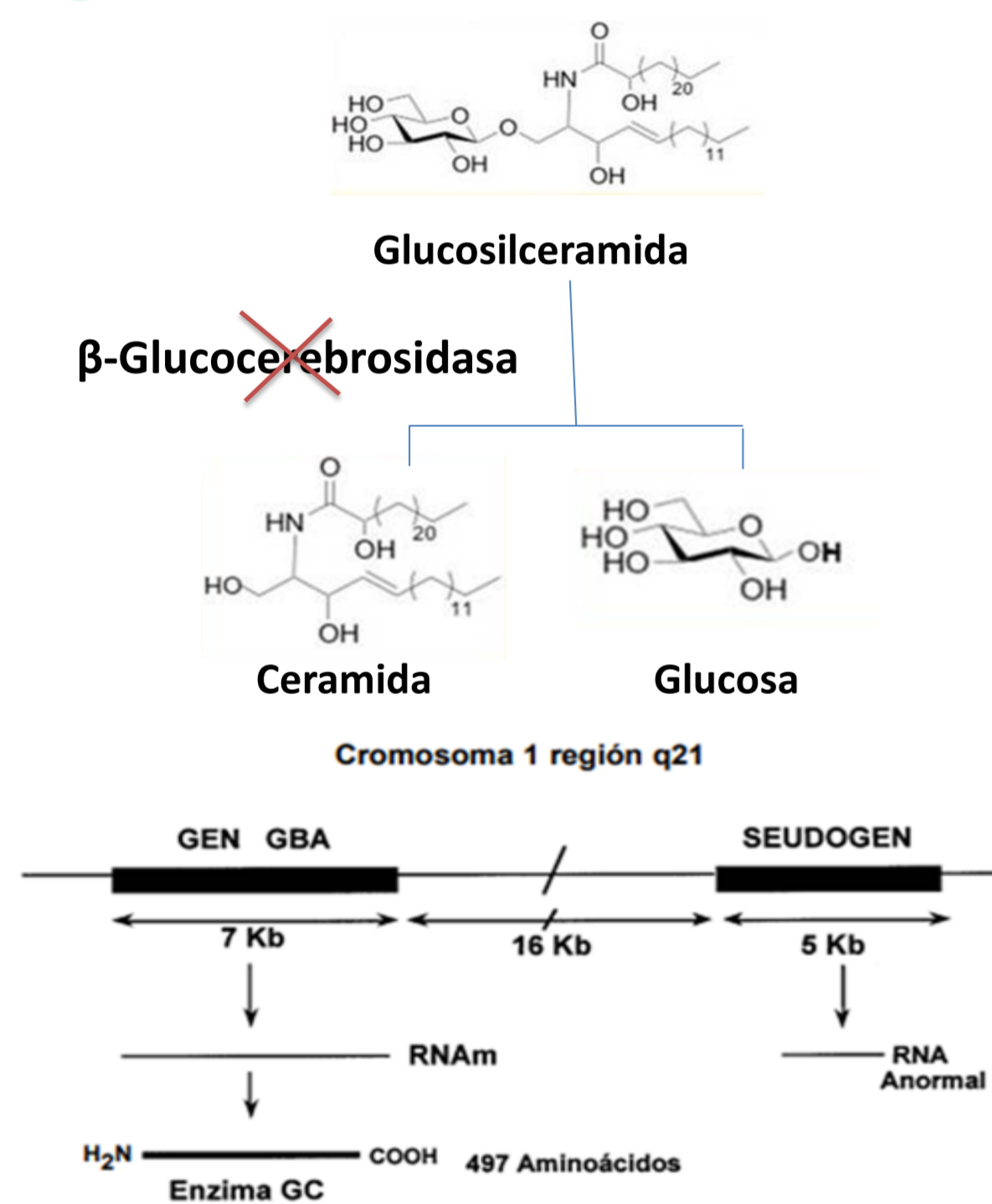
- TES
- TRS
- TG

ENFERMEDAD DE GAUCHER

1 EPIDEMIOLOGÍA

- Prevalencia: 1/40.000 a 1/60.000 afectando igual a hombres y mujeres
- Judíos Ashkenazi: 1/800

2 BIOQUÍMICA Y GENÉTICA



Mutaciones sobre el gen GBA:

Mutación N370S

- Sustitución adenina por guanina

Mutación L444P

- Sustitución de timina por citosina

Mutación 84GG

- Inserción de guanina en el nucleótido 84 del cDNA

Mutación IVS2+1

- Intercambio de guanina por adenina en el segundo intrón

3 CLÍNICA

La enfermedad se clasifica fenotípicamente en 3 tipos:

- Tipo 1 o forma no neurológica
- Tipo 2 o forma neuronopática aguda
- Tipo 3 o forma neuronopática crónica

La clínica es sistémica en los 3 casos, siendo el factor distintivo la afectación neurológica en los tipos 2 y 3.

AFECTACIÓN SISTÉMICA		AFECTACIÓN NEUROLÓGICA	
AFECTACIÓN VISCERAL <ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia • Hepatomegalia 	AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA <ul style="list-style-type: none"> • Citopenias 	TIPO 2	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido deterioro neurológico • La muerte sobreviene a los 2 años • Afección del nervio craneal y tracto extrapiramidal • Fenotipo adicional: enfermedad perinatal letal de Gaucher
AFECTACIÓN ÓSEA <ul style="list-style-type: none"> • Dolor agudo a crónico • Deformidad de matraz Erlenmeyer • Osteopenia y osteoporosis • Osteonecrosis y crisis ósea • Osteoesclerosis 	OTRAS AFECIONES <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar • Ocular • Renales • Cardiovasculares 	TIPO 3	3 fenotipos: <ul style="list-style-type: none"> • 3A: Afección neurológica graves Manifestaciones sistémicas leves • 3B: Afección neurológica leve Manifestaciones sistémicas graves • 3C : calcificación vascular

4 DIAGNÓSTICO

Métodos clínicos

- Aspirado de médula ósea

Métodos Bioquímicos

- Fluorimetría

Biomarcadores

- Quitotriosidasa
- CCL18
- Glucosilesfingosina
- Ferritina

5 CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

ALELOS	ALELOS			
	Nulo	Grave	Leve	
Nulo	Inviabile	Tipo 2/3	Tipo 1	
Grave	Tipo 2/3	Tipo 2/3	Tipo1	
Leve	Tipo 1	Tipo 1	Tipo 1	

Excepciones

- 1 o más alelos N370S
- 2 alelos L444P/L444P

6 RELACION CON OTRAS PATOLOGÍAS

- Parkinson

α-sinucleína ↔ GBA

- Neoplasia

- IL-6
- Hidrólisis de esfingolípidos

7 TRATAMIENTO

1. TERAPIA ENZIMÁTICA DE SUSTITUCIÓN (TES):

- IMIGLUCERASA
- ALGLUCERASA
- VELAGLUCERASA ALFA
- TALIGLUCERASA ALFA
- BIOSIMILAR DE IMIGLUCERASA

2. TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO (TRS):

- MIGLUSTAT
- ELIGLUSTAT

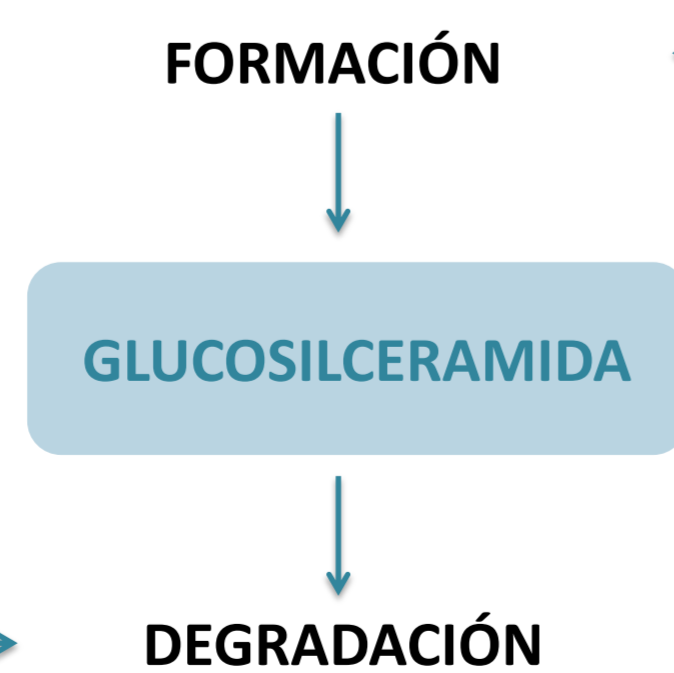
3. CHAPERONAS FARMACOLÓGICAS:

- Chaperonas inhibitorias
- Chaperonas no inhibitorias

4. TERAPIA GÉNICA

5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

- Esplenectomía
- Trasplante de médula ósea



CONCLUSIONES

La causa de la EG es el déficit de la enzima β-glucocerebrosidasa por mutaciones en el gen GBA

La clínica es muy heterogénea y se produce por la acumulación de glucosilceramida en el lisosoma

Para mejorar la calidad de vida de los pacientes es necesario un diagnóstico precoz y un tratamiento individualizado

BIBLIOGRAFÍA

Acceso a la bibliografía completa del trabajo a través del código QR

