

Cavernoma portal complicada con biliopatía secundario a enfermedad de Gaucher tipo 1: reporte de un caso peruano

Cavernoma complicated with biliopatía secondary to type 1 Gaucher disease: report of a Peruvian case

Cristian Morán-Mariños^{1,2} Jennifer Vilchez-Cornejo³, Sarita Quispe-Colquepisco^{4,5}

¹ Facultad de Medicina Humana, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

² Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina Humana, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de Ucayali, Universidad Nacional de Ucayali. Ucayali, Perú.

⁴ Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional San Luis Gonzaga. Ica, Perú.

⁵ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de Ica (SOCEMI). Ica, Perú.

Recibido: 07/03/2017

Aprobado: 08/05/2018

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher, es un trastorno autosómico recesivo de depósito lisosomal que se caracteriza por deficiencia de la beta-glucocerebrosidasa que lleva a la acumulación de glucosilceramida principalmente en células del sistema fagocítico mononuclear causando afectaciones sistémicas. Se presenta paciente varón de 20 años que cursa con dolor crónico en hipocondrio izquierdo con episodios de sangrados desde hace 3 años y sensación de alza térmica, al examen físico se identificó ictericia y esplenomegalia masiva, sin afectación neurológica. Como apoyo al diagnóstico se mostró osteoporosis severa, pancitopenia y como hallazgo inesperado la presencia de trombosis de vena porta con transformación cavernomatosa complicada con biliopatía portal simulando un tumor de klatskin, los estudios de médula y enzimáticos eran compatibles con enfermedad de Gaucher, por lo cual recibió tratamiento con imiglucerasa realizando seguimiento. Es un caso poco frecuente, de gran interés, heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas e inéditas por su complicación, constituyendo un desafío llegar a su diagnóstico de esta enfermedad huérfana.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher; Glucosilceramidasa; Histiocitos (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Gaucher disease is an autosomal recessive lysosomal storage disorder characterized by deficiency of beta-glucosidase that would lead to the accumulation of glucosylceramide mainly in cells of the mononuclear phagocytic system causing systemic effectations. We present a patient of twenty years who is suffering from chronic pain in the left hypochondrium with episodes of bleeding for 3 years and sensation of thermal rise, physical examination revealed jaundice and massive splenomegaly, without neurological involvement. Severe osteoporosis, pancytopenia, and the presence of portal vein thrombosis with cavernomatous transformation complicated by portal biliopathy simulating a klatskin tumor, marrow and enzymatic studies were compatible with Gaucher disease, were shown as unexpected findings. he received treatment with imiglucerase, following up. It is a rare case, of great interest, heterogeneity in its clinical manifestations and unpublished by its complication, constituting a challenge to reach its diagnosis of this orphan disease.

Keywords: Gaucher disease; Glucosylceramidase; Histiocytes (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG), es un trastorno metabólico de depósito lisosomal por alteraciones genéticas, debido a la mutación del gen que codifica la beta-glucocerebrosidasa (GBA), la cual es responsable de realizar la hidrólisis intracelular del glucocerebrosido y otros esfingolípidos⁽¹⁾. La EG presenta heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, por lo que se han clasificado en tres tipos según la severidad y localización: tipo I es la forma más común, asociada con diferentes grados de anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y compromiso óseo. Las formas tipo II y III tienen problemas neurológicos adicionales debido al compromiso primario del sistema nervioso central⁽¹⁻³⁾.

La EG se caracteriza por ser un trastorno panétnico con patrón de herencia autosómico recesivo. La prevalencia estimada de esta enfermedad en población judía Askenazi es de 1:450 habitantes⁽⁴⁾. En el Perú esta prevalencia representa 1:100,000 habitantes con un promedio de 300 afectados del cual solo el 15% se llegan al diagnóstico definitivo⁽⁵⁾.

El déficit enzimático provoca acumulación en los lisosomas del sistema fagocítico-mononuclear (macrófagos), denominadas células de Gaucher que se encuentran depositadas en órganos como bazo, hígado, médula ósea y pulmones, dando un padecimiento progresivo, crónico y

Citar como: Morán-Mariños C, Vilchez-Cornejo J, Quispe-Colquepisco S. Cavernoma portal complicada con biliopatía secundario a enfermedad de Gaucher tipo 1: reporte de un caso peruano. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38(3): 280-4

multisistémico cuyas manifestaciones clínicas incluyen hepatoesplenomegalia, pancitopenia, retraso del crecimiento y enfermedad esquelética. El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Gaucher se establece cuando se demuestra deficiencia en la actividad enzimática de la beta-glucocerebrosidasa, mientras que la presencia de células de Gaucher en biopsias de hígado, ganglio o médula ósea suelen aproximar al diagnóstico, pero no son mejores que la determinación de niveles enzimáticos ⁽⁶⁾.

Considerando que existen pocos casos reportados en el Perú sobre la Enfermedad de Gaucher tipo I ⁽⁷⁾, presentamos el siguiente caso.

CASOS CLÍNICO

Paciente varón de 20 años procedente del departamento de San Martín. Con antecedente patológico desde hace 15 años con anemia y esplenomegalia recidivante, asociado en los últimos 6 años hipertensión portal y várices esófago-gástricas controlada. Para la enfermedad actual refiere presentar desde hace 3 años de forma insidiosa y curso progresivo dolor tipo opresivo localizado en hipocondrio izquierdo no irradiado asociado a epistaxis y gingivorragia espontáneo que fueron aumentando en frecuencia.

Paciente posteriormente acude a hospital de su región por presentar disnea a moderados esfuerzos y persistencia de sangrado donde evidencian por ecografía abdominal Esplenomegalia y que en el transcurso de los días se asocia a ictericia de piel y mucosas, fiebre, acolia y mal estado general, acudiendo por sus propios medios para ampliar estudios a un hospital de nuestra capital.

Durante su ingreso al hospital se diagnostica anemia hemolítica crónica, pancitopenia, síndrome

mielodisplásico, leucemia y esplenomegalia masiva por lo que es internado para ampliación de estudios y manejo médico. Paciente a la ectoscopia, talla baja para edad, deformidad en varo y facie infantil, en el examen físico: PA: 100/70 mmHg, FC: 76/minuto FR: 18/minuto, talla: 1,52 cm. Paciente aparentemente regular estado general, nutrición e hidratación, ventila espontáneamente, piel y mucosas con ictericia + + + + +, se precisa en examen cardiovascular ruidos cardiacos de buena intensidad, soplo holosistólico II/VI en foco mitral. Al examen de abdomen se evidencia red venosa colateral, ruidos hidroaéreos (+), abdomen prominente blando depresible doloroso a la palpación profunda, se palpa bazo a 10 cm por debajo del reborde costal izquierdo y espacio de traube ocupado. Al examen neurológico: no signos de alteración motora ni sensitivos, lúcido, orientado en tiempo, espacio y persona (LOTEP) Glasgow ^{15/15}.

Dentro de los exámenes de laboratorio: Hb 7,6 g/dl, Plaquetas 61 000/mm³, leucocitos 1470/mm³ (Tabla 1). En densitometría ósea, marcada osteoporosis con riesgo alto de fractura (Tabla 2).

En el estudio de tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, además de la esplenomegalia, se encuentran hallazgos de hipotrofia hepática con signos de esteatosis con trombosis portal extrahepática asociada a cavernomatosis, vena esplénica dilatada, circulación colateral esplenorenal y dilatación de la vena renal izquierda (Figuras 1 y 2) y árbol biliar sugestiva de tumor de klatskin. En ecografía se aprecia vías biliares intrahepáticas asociado a litiasis, eco doppler: porta de 10 mm sin flujo y presencia de circulación colateral en relación a cavernomatosis, además de calcificaciones en paredes de la porta extrahepática, bazo de 24x13 cm y estudio radiográfico sugerente con deformidad en matraz Erlenmeyer.

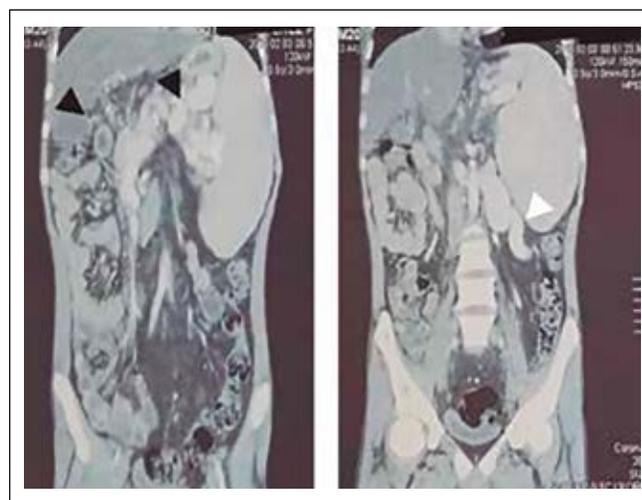


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen. Bazo con aumento de su tamaño con múltiples calcificaciones parenquimales (flecha negra). Hipotrofia hepática con marcados signos de esteatosis y cavernoma portal (flecha blanca).

Tabla 1. Pruebas de laboratorio y sus resultados.

Pruebas de Laboratorio	Resultados					
	25-Ene	8-Feb	15-Feb	7-Mar	21-Mar	2-Abr
Hemoglobina (g/dl)	8,2	7,6	9	12,4	13,8	15
Hematocrito (%)	25,7	23,6	30,5		46,4	46,6
Reticulocitos (%)		2,6				
Leucocitos (U/mm ³)	1 020	1 470	1 360	1 160	1 360	1 495
Plaquetas (U/mm ³)	27 000	61 000	97 000	61 000	94 000	51 000
TP (seg.)	24,4	19,4	19,1			
INR	1,96		1,66			
TTP (seg.)			54,8			
BT (mg/dL)	7,91				4,24	3,5
BD (mg/dL)	1,8				1,74	1,10
BI (mg/dL)	6,4				2,50	2,40
TGO (U/L)	87	106	57		79	
TGP (U/L)	69	74	48		59	
Fosfatasa alcalina (U/L)		181	263		287	
DHL (U/L)	2 003					
Colesterol (mg/dL)					84	
Triglicéridos (mg/dL)					57	
HDL (mg/dL)					32	
LDL (mg/dL)					46	

HDL: Lipoproteína de alta densidad
INR: Relación normalizada Internacional
BT: Bilirrubina total

LDL: Lipoproteína de baja densidad
TGO: Transaminasa glutámico oxalacética
BD: Bilirrubina directa

TTP: Tiempo parcial de tromboplastina
TGP: Transaminasa glutámico pirúvica
BI: Bilirrubina indirecta

TP: Tiempo de protrombina
DHL: Deshidrogenasa láctica

Ante la posibilidad de esplenectomía se amplían estudios, descartándose síndrome mielodisplásico, Leucemia aguda y se sugiere enfermedad de Gaucher por presencia células multinucleadas con citoplasma espumoso en el aspirado de médula ósea. Por lo que se descarta esplenectomía y se solicita estudios enzimáticos de beta glucocerebrosidasa.

Durante su estancia hospitalaria recibe tratamiento sintomático y suplementos nutricionales hasta los resultados de prueba enzimática que resulto en valores positivo para EG. Finalmente se inicia tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (Imiglucerasa). En los días posteriores al inicio del tratamiento paciente

presenta evolución clínica favorable por lo que es dado de alta y con controles por consultorio para su seguimiento.

DISCUSIÓN

El caso pese a ser una enfermedad de depósito lisosomal más frecuente en determinadas etnias, en el Perú se registran alrededor de 300 casos llegando el 15% al diagnóstico definitivo⁽⁵⁾, se destaca el caso debido a que se caracteriza por su heterogeneidad en cuanto sus manifestaciones clínicas, ya que al ser asintomáticas puede ser contraria a una forma severa que genere alta mortalidad⁽⁸⁾, debido a que se reportan

Tabla 2: Densitometria osea

	DMO (g/cm ²)	T-Score	Z-Score
Columna lumbar	1,182	-3,7	-3,7
Cuello fémur izquierdo	0,924	-2	-2,4
DMO: Densidad mineral ósea	0,456	-2,3	-2,3

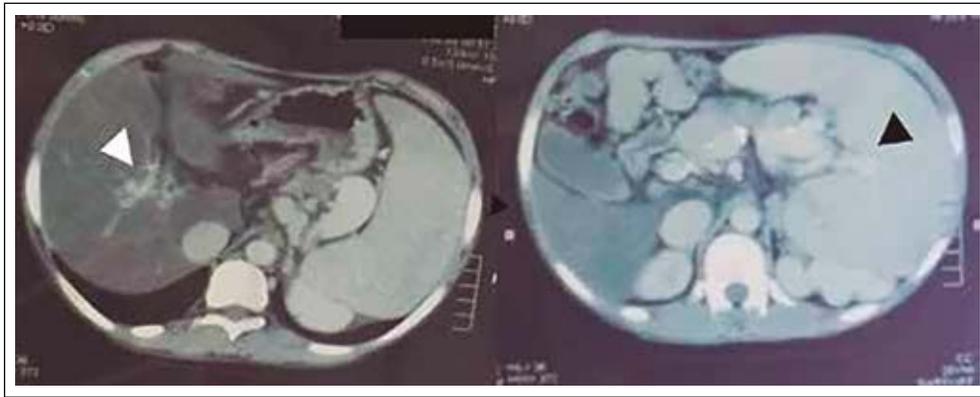


Figura 2. Vena mesentérica superior, vena esplénica dilatada con presencia de algunas calcificaciones y venas de la vesícula biliar (flecha negra). Presencia de shunt esplenorrenal izquierda con marcada dilatación de vena renal (flecha blanca).

pocos casos en Latinoamérica de adultos mayores recién diagnosticados con EG sin complicaciones por esta enfermedad.

Los estudios sobre la enfermedad de Gaucher tipo I tiene una forma de presentación clásica⁽⁶⁾, lo cual se puede observar en el paciente, con visceromegalia, deformidad en matraz Erlenmeyer, anemia, plaquetopenia; como el signo de inicio fue esplenomegalia masiva así misma se objetiva en pacientes sintomáticos. La presentación inicial del paciente fue sangrado crónico, siendo la causa más común en esta enfermedad la trombocitopenia por secuestro esplénico el cual fue planteado al ingreso del hospital, no obstante, ante presentación de pancitopenia se plantearon múltiples diagnósticos diferenciales.

Existen muchas causas de esplenomegalia sin embargo pocas son las que llegan a ser masivas⁽⁹⁾, el paciente presentaba funciones hepáticas conservadas pese a haber tenido más de 15 años de enfermedad. El diagnóstico diferencial para patologías malignas, infecciosas e inflamatorias no indicaban un patrón característico en el paciente, dejando solo enfermedades de causa infiltrativas como la enfermedad de Gaucher.

Uno de los puntos más importantes fue la sospecha de un colangiocarcinoma biliar o tumor de Klatskin, sin embargo, fue una complicación denominada biliopatía portal con el signo de pseudocolangiocarcinoma que simuló ser este tumor. Este proceso ocurre por una transformación de la vena porta que debido a la obstrucción venosa portal extrahepática culminó en cavernoma generando esta complicación inusual.

Las manifestaciones clínicas generalmente llevan de 3 semanas hasta 1 año en aparecer, estando en relación con lo que presentaba el paciente, el cual debido al cavernoma causó obstrucción de la vía biliar común por lo que se había sospechado en el

colangiocarcinoma biliar⁽¹⁰⁾, todo ello secundario a la enfermedad de Gaucher que infiltra el hígado como macrófagos sinusoidales los cuales estos pueden liberar enzimas lisosomales, citoquinas inflamatorias que pueden generar daño al tejido adyacente e inducir fibrosis; se ha sugerido que el acumulo del glucocerebrosido pueda obstruir la circulación sanguínea⁽¹¹⁾ lo cual explicaría la obstrucción venosa portal extrahepática, y la etiología de las varices esofágicas que presentaba el paciente desde hace años.

Otra de las complicaciones de la Enfermedad de Gaucher tipo 1, son el compromiso óseo⁽¹²⁾, que las mismas van de osteopenias a osteonecrosis, sobre todo de cadera y hombros. Las fracturas y dolor óseo son menos frecuentes como un síntoma de presentación, pero llegará a ser una causa de morbilidad a largo plazo.

Esto sería otra sospecha clínica para validar una posible enfermedad de Gaucher por el estudio de densitometría ósea que marcaba un grado severo de osteoporosis; alteraciones cardiacas como la calcificación valvular genera estenosis mitral a largo plazo. La esteatosis hepática con signos de trombosis portal relacionada con estos depósitos se presenta generalmente como áreas hipodensas y de predominio en la periferia del hígado, que pueden causar estrechamiento de las venas, esto explicaría los hallazgos realizados por tomografía y ecografía.

Debido a estudios de aspirado de medula ósea, citometría y cariotipo se llega a descartar otras enfermedades y difiere la posible esplenectomía en el paciente dejando la sospecha de EG, ya que estudios demuestran que los pacientes sometidos a esplenectomía tienden a un mayor deterioro óseo debido a un aumento del sustrato no degradado a nivel del hueso y mayor infiltración de estas células en el hígado u órganos predilectos⁽¹²⁾.

Diversos estudios sugieren realizar biomarcadores como actividad de quitotriasisidasa y CCL-18 para evaluar la situación basal del paciente y el estudio genético^(12,13) pese a ello solo se pudo realizar la determinación de la actividad enzimática de la beta-glucocebrasidasa el cual es indispensable para su diagnóstico, con valores positivos, además del estudio de aspirado medular que marcaba una sospecha de EG.

A modo de conclusión como se dijo al principio la EG por su heterogeneidad requiere una valoración individualizada y guías en el tratamiento considerándose relevantes: la edad al diagnóstico, anemia, trombocitopenia, hemorragias, aumento de volumen hepático y esplenomegalia masiva, dolor óseo, manifestaciones neurológicas e infiltración de la médula ósea. Sin embargo no esperábamos que llegue a una formación de cavernoma y mucho menos su complicación como es la biliopatía portal que mimetizó a un colangiocarcinoma del cual lo hace aún más inédito permitiendo evaluar al paciente de manera más detallada, pese a ello se llevó a la elección del tratamiento con terapia de enzimática sustitutiva con Imiglucerasa debido a una buena respuesta y mejoría clínica, la administración de bifosfonatos para mejorar la densidad ósea, el seguimiento del tratamiento de terapia de reemplazo y control de la hipertensión portal llevaría al paciente a un pronóstico favorable⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

Conflictos de intereses: Los autores declaramos no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Drelichman G, Linares A, Villalobos J, Cabello JF, Kerstenetzky M, Kohan RM, et al. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica. Un informe del registro internacional y del grupo latinoamericano para la enfermedad de Gaucher. *Med (Buenos Aires)*. 2012;72(4):273-82.
- Beutler E, Grabowsky G. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beutler AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 3635-68, Vol III.
- Beutler E. Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1354-60.
- Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Gen*. 1991;49(4):855-9.
- Cueva Jim. Diagnóstico de enfermedad de Gaucher empieza en la infancia. *JC Magazine* [Internet]. 17 de abril de 2015 [citado el 05 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.jcmagazine.com/diagnostico-de-enfermedad-de-gaucher-empieza-en-la-infancia/>
- Martínez-Álvarez I, Rivera-Trujillo A, Hernández-Rodríguez S, Carranza-Madrigal J. Enfermedad de Gaucher. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex*. 2011;27(2):198-208.
- Drelichman G. En el Perú existen doce casos con la enfermedad huérfana de Gaucher. *Diario Médico Perú* [Internet]. 29 de noviembre de 2011 [citado el 05 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.diariomedico.pe/?p=146>
- Vieira-Pereira CA, Albonei-Dudeque PM. The evolution of nutritional status in type I Gaucher's disease treated with enzyme replacement - two case histories. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2015;15(2):231-4.
- Turletti MC, Chiorra C, Silvestro A, Jaimet MC, Spanevello V, Agüero A, Mathurin S. Enfoque del paciente con esplenomegalia. *Clínica-UNR.org* [Internet]. 2008;1- 5 [citado el 05 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.clinica-unr.com.ar/2015-web/Downloads/Enfoque%20del%20paciente%20con%20esplenomegalia.%20HIC.pdf>
- Dhoat PS, Khurana A, Nayyar SB, Singh A, Singh M, Mittal J, et al. Portal hypertensive biliopathy. *J Ind Acad Clin Med*. 2015;16(2):151-2.
- Ballesteros AL. Enfermedad de Gaucher [Internet]. *Precop SCP*. Año 4 Módulo 3:18-29 [citado el 05 de enero de 2018]. Disponible en: <http://studylib.es/doc/6508634/enfermedad-de-gaucher>
- Colquicocha-Murillo M, Cucho-Jurado J, Eyzaguirre-Zapata RM, Manassero-Morales G, Moreno-Larrea K, Salas-Arbizu L, et al. Guía para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. *Rev. Med Hered*. 2015;26(2):103-21 .
- Lemes A, Murieda B, Gabus R, Roselli MJ, Larrandaburu M, Vaglio A. Tres casos de enfermedad de Gaucher tipo I: Clínica, diagnóstico, genética molecular y tratamiento actual. *Rev Med Urug*. 2006;22(1):73-7.
- González Jiménez E, Aguilar-Cordero MJ, Álvarez Ferre J, García López PA. Enfermedad de Gaucher y su manejo clínico en el paciente pediátrico. *Rev Clin Med Fam*. 2010;3(2):114-20.
- Orphanet. Guía de actualización en pacientes con enfermedad de Gaucher [Internet]. España: Orphanet; 2011 [citado el 05 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/GuiaSyndromeGaucher.pdf>

Correspondencia:

Cristian Andy Morán Mariños

Dirección: Jr. Pira 433 piso 5 urb. El Parque Naranjal. Los Olivos. Lima, Perú.

Teléfono celular: (+51) 931808126

E-mail: Chriss.L@hotmail.com