

Oftalmoplejía externa y visceromegalia como alerta de enfermedad de Gaucher en pacientes con trastornos del neurodesarrollo

External ophthalmoplegia and visceromegaly as alert for Gaucher disease in patients suffering neurodevelopmental disorders

Alexander Biart Vega^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2257-3649>

Patricia Castro Vega¹ <https://orcid.org/0000-0002-8369-4292>

Roisy Valdivia Mojena¹ <https://orcid.org/0000-0001-5395-9459>

Ramiro Jorge García García¹ <https://orcid.org/0000-0003-2681-0944>

¹Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: abv.09121989@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Valorar la importancia de la asociación de visceromegalia y oftalmoplejía externa de aparición temprana en la vida, en pacientes con trastornos del neurodesarrollo, para el diagnóstico de la forma neuronopática de enfermedad de Gaucher.

Caso clínico: Lactante de seis meses ingresada por presentar afectación global del neurodesarrollo, microcefalia, postura frecuente de hiperextensión de cuello y tronco (opistótonos), crisis recurrentes de cianosis, hepatomegalia, esplenomegalia y evidente limitación de la motilidad ocular extrínseca bilateral. Además, se evidenció en la paciente retraso de la osificación. La existencia de hepatoesplenomegalia y limitación de la motilidad ocular extrínseca bilateral fueron manifestaciones decisivas en el diagnóstico clínico, aunque inicialmente hubo dudas respecto a la afectación del neurodesarrollo, (retraso *vs* regresión). No obstante, la determinación de la mutación L444P del gen GBA1 permitió el diagnóstico definitivo.

Conclusiones: La presencia de visceromegalia y oftalmoplejía externa bilateral de aparición temprana en la vida, en pacientes con trastornos del neurodesarrollo, son manifestaciones que sugieren la forma neuronopática (tipo 2) de la enfermedad de Gaucher. Estos

pacientes pueden presentar manifestaciones atípicas como retraso del neurodesarrollo y afectación ósea.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher; oftalmoplejía; visceromegalia.

ABSTRACT

Objective: To assess the importance of the association of visceromegaly and early-onset external ophthalmoplegia, in patients with neurodevelopmental disorders, for the diagnosis of the neuropathic form of Gaucher disease.

Clinical case report: A six-month-old infant was admitted for showing global neurodevelopmental involvement, microcephaly, frequent posture of neck and trunk hyperextension (opisthotonos), recurrent cyanosis crises, hepatomegaly, splenomegaly, and evident limitation of bilateral extrinsic ocular motility. Furthermore, delayed ossification was evident in the patient. The existence of hepatosplenomegaly and limitation of bilateral extrinsic ocular motility were decisive manifestations in the clinical diagnosis, although initially there were doubts regarding neurodevelopmental involvement (delay vs. regression). However, the determination of L444P mutation of GBA1 gene allowed the definitive diagnosis.

Conclusions: The presence of visceromegaly and early-onset bilateral external ophthalmoplegia, in patients with neurodevelopmental disorders, are manifestations that suggest Gaucher disease neuropathic form (type 2). These patients may have atypical manifestations such as neurodevelopmental delay and bone involvement.

Keywords: Gaucher disease; ophthalmoplegia; visceromegaly.

Recibido: 19/11/2019

Aprobado: 11/01/2020

Introducción

La enfermedad de Gaucher es la más común de las enfermedades por almacenamiento lisosomal, un grupo raro de aproximadamente 60 enfermedades metabólicas hereditarias.⁽¹⁾

Su incidencia es aproximadamente 1/40 000 a 1/60 000 nacidos vivos.⁽²⁾

En 1882, Philippe Gaucher describió por primera vez las manifestaciones clínicas de una paciente con gran esplenomegalia y células esplénicas inusualmente largas, y denominó este cuadro clínico como epiteloma esplénico primario. La naturaleza hereditaria, de modo autosómico recesivo de esta enfermedad, y el espectro completo de sus manifestaciones sistémicas con afectación de órganos internos y el sistema nervioso central (SNC), no fue “completamente” descrita hasta el siglo XX.⁽³⁾

Los lisosomas contienen una amplia variedad de enzimas proteolíticas (hidrolasas). Los defectos genéticos que comprometen la actividad enzimática de cualquiera de estas enzimas provoca la acumulación intracelular de su sustrato enzimático.⁽³⁾

La enfermedad de Gaucher surge como resultado de mutaciones que afectan al gen GBA1, cuyo *locus* corresponde a 1q21, el que codifica una hidrolasa lisosomal denominada β -glucocerebrosidasa 1, también conocida como glucosilceramidasa o ácido β -glucosidasa.⁽⁴⁾ La deficiencia enzimática, secundaria a las mutaciones del gen GBA1, provoca la acumulación de glucocerebrosido, intermediario en el metabolismo de los glucoesfingolípidos y producto del catabolismo de las membranas celulares, especialmente de las pertenecientes a células con rápido recambio celular, como los eritrocitos y los leucocitos.⁽⁵⁾ Normalmente, el glucocerebrosido es catalizado a glucosa y ceramida por la **-glucocerebrosidasa** 1 lisosomal en las células del sistema macrofagocítico.⁽⁵⁾

Actualmente, más de 460 mutaciones del gen GBA1 han sido identificadas en pacientes con enfermedad de Gaucher.⁽⁶⁾ Se conoce además que gran parte de la base fisiopatológica de la enfermedad radica en la acumulación de glucocerebrosido en los lisosomas de macrófagos con su consecuente activación y la formación de las células de Gaucher, las que a su vez son capaces de infiltrar el bazo, el hígado y la médula ósea, además de secretar un amplio espectro de citoquinas.⁽⁷⁾

La enfermedad de Gaucher es subdividida en tres formas clínicas, delineadas por la presencia de afectación neurológica, así como por su progresión, y secundarias a la intensidad del déficit enzimático y su localización. Está la enfermedad de Gaucher tipo 1 o neuronopático, la que se caracteriza por la ausencia de afectación neurológica y que corresponde a menos de 5 % de los casos en pacientes de origen caucásico; enfermedad de Gaucher tipo 2 o neuronopático agudo, con inicio en la infancia temprana y caracterizada por intensa afectación neurológica, así como con expectativa de vida de menos de 2 años, y por último, la enfermedad de Gaucher tipo 3 o neuronopático crónico, en la que la afectación neurológica es menos grave y da inicio en la niñez y la adolescencia, con una expectativa de vida que puede llegar hasta la adultez.^(1,3)

Se presenta el caso clínico de una lactante en la cual la existencia de visceromegalia y oftalmoplejía externa bilateral, asociadas a afectación del neurodesarrollo, hizo pensar en el diagnóstico de enfermedad de Gaucher; no obstante, la existencia de retraso psicomotor y no regresión, lo puso en duda.

Debido a las manifestaciones clínicas, se insistió en este posible diagnóstico, además, si bien las enfermedades neurometabólicas se expresan como encefalopatías progresivas, dada la pérdida gradual de las habilidades adquiridas, es decir, regresión psicomotora, y la aparición gradual de síntomas y signos neurológicos después de un periodo de desarrollo normal, en ocasiones existe dificultad en reconocer estas características puesto que la regresión es muy lenta o existe un inicio tan temprano que, incluso, el neurodesarrollo inicial está afectado, y puede que algunos pacientes adquieran habilidades, por lo que se habla de retardo psicomotor.^(8,9)

En esta paciente se consideraron, otros diagnósticos, fundamentalmente enfermedades por almacenamiento lisosomal como: las gangliosidosis GM1 y GM2, la enfermedad de Farber y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C; además de las enfermedades mitocondriales,⁽⁹⁾ e incluso, infecciones prenatales.

El objetivo de este trabajo fue valorar la importancia de la asociación de visceromegalia y oftalmoplejía externa de aparición temprana en la vida, en pacientes con trastornos del neurodesarrollo, para el diagnóstico de la forma neuronopática de enfermedad de Gaucher.

Caso clínico

Historia de la enfermedad: Lactante femenina, de seis meses, con marcada afectación del neurodesarrollo asociado a hepatomegalia, motivo por el que fue estudiada en el servicio de Gastroenterología, así como dificultad para la succión, la deglución y episodios de cianosis recurrentes e, incluso, un episodio de apnea con parada respiratoria que requirió su admisión en la unidad de cuidado intensivos pediátricos (UTIP).

Antecedentes patológicos personales:

- Prenatales: Crecimiento intrauterino retardado (CIUR).
- Perinatales: Parto eutócico a las 39,1 semanas de gestación, bajo peso al nacer, 2200 gramos, circunferencia cefálica de 30 cm, longitud supina de 45 cm y una puntuación en la Escala Apgar 9/9.

- Postnatales: Rinitis alérgica tratada con antihistamínico oral.

Antecedentes patológicos familiares: No existen antecedentes patológicos familiares de interés, ni evidencias de consanguinidad.

Antecedentes obstétricos: G2P1A1 (provocado), el caso que se presenta se correspondió con el segundo embarazo.

Desarrollo psicomotor: el único *ítem* madurativo alcanzado hasta los seis meses fue la sonrisa social, existió, por tanto, un marcado retraso global del neurodesarrollo.

Examen físico:

- Circunferencia cefálica: microcefalia congénita (30 cm, menos de -2DS) con velocidad de crecimiento adecuada (10 cm) y, actualmente, circunferencia cefálica en el límite inferior de la normalidad (-2DS).
- Valoración nutricional:
Peso/Edad: entre 10 y 25 percentil.
Talla/Edad: en 10 percentil.
Peso/Talla: entre 10 y 25 percentil (Normopeso).
- Abdomen: globuloso, no doloroso a la exploración, hepatomegalia de aproximadamente 4 cm, esplenomegalia de aproximadamente 5 cm, ruidos hidroaéreos presentes y normales.
- Sistema nervioso: oftalmoplejía externa bilateral demostrada por la imposibilidad de realizar seguimiento visual y ausencia de reflejo oculocefalógiro pese a indemnidad de la vía visual dada la presencia de reflejo óculo-facial y reflejos fotomotor y consensual, cuadriparesia espástica y signo de Babinski bilateral, y postura a modo de hiperextensión de cuello y tronco (opistótonos).

Exámenes complementarios:

- Estudios de laboratorio clínico: como se puede observar en la [tabla 1](#), la paciente presentaba anemia ferropénica con eritrosedimentación acelerada. El resto de los parámetros hematológicos estaban dentro de los límites normales, incluido los

estudios de la coagulación. Se evidenció daño hepático de tipo citolítico y colestásico e hipergammglobulinemia tipo E y M. El resto de los parámetros químicos también se encontraban dentro de los límites normales.

Tabla 1 - Resultados de estudios de laboratorio clínico

Hematología: anemia ferropénica con eritrosedimentación acelerada, el resto de los parámetros hematológicos estuvo dentro de límites normales		
Leucocitos	7,4 x 10 ⁹ /	De 6 a 12 meses: 6 - 17 x 10 ⁹ /L
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	94 mm/h	0 a 10 mm/h
Plaquetas	198 x 10 ⁹ /L	150 - 350 x 10 ⁹ /L
Hemoglobina	9,8 g/L	110 - 130 g/L
Lámina periférica	Hipocromía xx y Microcitosis x	Normocromía y normocitosis
Coagulograma: dentro de límites normales		
Tiempo de protrombina	paciente 18 s y control 17 s	Hasta 3 minutos por encima del control
Tiempo de tromboplastina activado con caolín	paciente 32 s y control 32 s	Hasta 6 minutos por encima del control
Hemoquímica: daño hepático citolítico y colestásico; el resto de los parámetros químicos estuvo dentro de los límites normales		
Creatinina	24,8 umol/L	Lactantes: menos de 43 umol/L
Urea	5,6 mmol/L	2,49 - 7,99 mmol/L
Ácido Úrico	395,8 mmol/L	137 - 506 mmol/L
Alanina-aminotransferasa (ALAT o TGP)	1563 UI	0 - 45 UI
Aspartato-aminotransferasa (ASAT o TGO)	1205 UI	0 - 40 UI
Fosfatasa Alcalina (FAL)	820,5 UI	64 - 306 UI
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	718,1 UI	200 - 400 UI
Gamma Glutamil Transferasa (GGT)	45 UI	5-32 UI
Proteínas totales	55,2 g/l	60 - 80 g/L
Albumina	35 g/l	35 - 45 g/L
Colesterol	4,8 mmol/L	Lactantes: 1,8 - 3,3 mmol/L
Triglicéridos	1,7 mmol/L	0 - 1,7 mmol/L
Glucemia en ayuna	3,9 mmol/L	3,3 - 5,5 mmol/L
Bilirrubina directa	13,6 umol/L	0 - 5,1 umol/L
Bilirrubina total	43,4 umol/L	3,4 - 13,6 umol/L
Ácido láctico	Ayunas 1,1 mmol/L y Postprandial 0,9 mmol/L	0,5 - 2,2 mmol/L
Amoniaco sérico	8,9 umol/L	Hasta 57 umol/L
Dosificación de inmunoglobulinas (Ig): hipergammglobulinemia tipo E y M		
IgA	1,65 UI	0,5 - 2,3 UI
IgG	10,23 UI	3 - 14 UI
IgM	3,01 UI	0,3 - 1,79 UI
IgE	18,63 UI	Menor de 15 UI
Ionograma sérico: dentro de límites normales		
Sodio	137 mmol/L	135 - 145 mmol/L
Potasio	3,9 mmol/L	3,5 - 5 mmol/L
Cloruros	100 mmol/L	95 - 105 mmol/L
Gasometría arterial: dentro de límites normales		

pH	7,36	7,35 - 7,45
Presión parcial de Oxígeno (pO ₂)	98 mmHg	95 - 100 mmHg
Presión parcial de Dióxido de Carbono (pCO ₂)	40 mmHg	35 - 45 mmHg
Saturación de la Hemoglobina (HbO ₂)	97 %	95 - 100 %
Bicarbonato estándar (BS)	22 mmol/L	21 - 25 mmol/L
Exceso de base (EB)	1,2 mmol/L	-2,5 a +2,5 mmol/L

Imagen por resonancia magnética simple de cráneo: Secuencias axiales en T1, T2 y FLAIR, coronales y sagitales en T2, con estructuras cerebrales y cerebelosas bien diferenciadas. Adecuada diferenciación de sustancia gris y blanca. Sistema ventricular simétrico y de tamaño normal. Cisternas basales y espacio subaracnoideo normales.

Survey óseo (se evaluó serie ósea compuesta por radiografía simple de tórax anteroposterior, radiografía de cráneo lateral, pelvis ósea y extremidades inferiores): se evidenció retraso en la osificación de las epífisis proximales, sin observarse otra alteración.

Ultrasonido abdominal: hepatoesplenomegalia, 8 cm ambos órganos. Resto de los órganos sin alteraciones. No líquido libre, no alteración del patrón de asas intestinales.

Ultrasonido tímico: sin alteraciones

Ultrasonido transfontanelar: normal

Ecocardiograma: normal

Electroencefalograma de 8 canales: Estudio de sueño espontáneo donde se observa actividad hipnagógica adecuada para la edad, así como paroxismos focales a puntas y complejos punta-onda en regiones centrales, frontal y temporal de hemisferio izquierdo y región parietal de hemisferio derecho.

Electrolitos en sudor: NaCl 30 mmol/L (dentro de límites normales)

Reacción en cadena de la polimerasa para estudio de virus: negativo para citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes humano tipo 6, virus varicela zoster y virus herpes simple.

Serología VDRL: no reactiva.

Anticuerpos para HIV: negativo

Serología para hepatitis C: negativa

Antígeno de superficie de hepatitis B: negativo

Test de látex para toxoplasma: negativo.

Determinación de la mutación del gen GBA1: mutación L444P

Tratamiento médico-quirúrgico y evolución del paciente

Durante su estancia en la UTIP requirió la realización de traqueostomía y gastrostomía. Presentó neumonías a repetición asociadas a los servicios de salud; simultáneamente se produjo un aumento de la espasticidad, afectación del estado nutricional y episodios de sangramiento por las venopunturas, durante los cuales se comprobó la presencia de trombocitopenia y por lo que recibió tratamiento con concentrado de plaquetas y vitamina K.

A los 11 meses de edad presentó un nuevo episodio de apnea con convulsiones producto de la hipoxia y finalmente falleció.

Discusión

La enfermedad de Gaucher tipo 2 o neuronopático aguda constituye menos de 5 % del total de pacientes con dicha enfermedad, aunque, según algunas series de casos, puede llegar a representar hasta 20 % de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher. Clásicamente, inicia en la infancia temprana, entre los tres y seis meses de vida, con marcada afectación neurológica, dada fundamentalmente por disfunción de tallo cerebral y signos piramidales, asociada a afectación sistémica.⁽²⁾

En el caso de nuestra paciente, se puede ver como desde su nacimiento comenzó a presentar indicios de afectación neurológica dada la afectación tan temprana del neurodesarrollo; no obstante, no fue hasta los seis meses de edad que se realizó el diagnóstico.

La rigidez de cuello y tronco puede llegar a marcada retroflexión u opistótonos. Las manifestaciones bulbares, particularmente asociadas a marcada disfunción de la succión y la deglución, y a la parálisis oculomotora, por lo general estrabismo bilateral fijo, son considerados por la mayoría de los autores como la triada neurológica característica de esta forma de la enfermedad, mientras que otros investigadores han planteado que es la conjunción de estrabismo, trismo y opistótonos.^(2,10) En el caso reportado, la triada neurológica se caracterizó por disfunción bulbar y oculomotora asociadas a opistótonos.

Las apneas también son frecuentes, pero de aparición más tardía y relacionadas con laringoespasma y, por tanto, puede presentarse estridor laríngeo.^(2,11)

En la paciente, las crisis de apnea tuvieron un inicio posterior al resto de las manifestaciones neurológicas y sistémicas. Por lo general, existe marcada afectación del desarrollo psicomotor en forma de regresión, aunque en algunos pacientes hay afectación del neurodesarrollo inicial e, incluso, pueden continuar adquiriendo habilidades con un ritmo menor, es decir, a modo de retraso del neurodesarrollo.^(2,9)

El caso reportado se caracterizó por la afectación temprana del neurodesarrollo, con un marcado enlentecimiento, a la vez que se fueron sumando síntomas y signos neurológicos, por lo que el carácter crónico progresivo de la enfermedad quedó bien establecido.

Las crisis epilépticas en estos pacientes son de aparición tardía y se manifiestan fundamentalmente como crisis mioclónicas resistentes a tratamiento.⁽²⁾ Algunos pacientes pueden presentar microcefalia, hipocinesia, así como distonía segmentaria cráneo-facial, la que puede dar lugar a una facie característica, asociada a extensión cervical.⁽¹²⁾

La hepatoesplenomegalia es característica en los pacientes con cualquier forma de la enfermedad y, a menudo, la primera alarma de la enfermedad es un bazo aumentado de tamaño sin otras manifestaciones.⁽¹²⁾ Dicha visceromegalia puede ser masiva al punto de que el crecimiento de los órganos provoca su extensión a la cavidad pélvica e, incluso, puede comprometer la deglución y la respiración, y puede presentarse el denominado síndrome hepatopulmonar y crisis de cianosis.⁽¹³⁾ En nuestra paciente el principal indicador de afectación sistémica fue la visceromegalia, y las crisis de cianosis fueron elementos claves del cuadro clínico.

Como parte de la afectación sistémica hasta en 40 % de los pacientes puede presentarse trombocitopenia de forma transitoria durante el periodo neonatal, o como parte de la progresión de la enfermedad. La anemia también es frecuente en la forma neuronopática aguda.⁽¹²⁾ Fue posible evidenciar en el caso en cuestión la presencia de anemia, así como de trombocitopenia con repercusión clínica durante el curso de la enfermedad.

Las pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT, y bilirrubina) por lo general no están alterados, pero en ocasiones pueden ser la expresión de un daño colestásico más que citolítico (incremento de fosfatasa alcalina, GGT y bilirrubina más que de transaminasas).⁽²⁾ El perfil hepático de nuestra paciente presentó tanto un daño tanto citolítico como colestásico.

Varias alteraciones de la coagulación, independientes de la trombocitopenia, son descritas en estos pacientes, incluyendo la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina activado, las que pueden estar en relación con deficiencias de factores de la coagulación secundario al daño hepático o en asociación con la enfermedad de Von Willebrand; a pesar de ello la relación con potenciales signos de sangrado no es obvia.⁽²⁾

En los pacientes con enfermedad de Gaucher puede encontrarse, durante la pesquisa sistémica, hipergammglobulinemia policlonal en 25 % - 91 % de los casos, o gammapatía monoclonal en 1 % - 35 %.⁽¹⁴⁾ Dicho reporte coincide con los resultados de nuestra paciente, la cual presentó incremento de las cifras de hipergammglobulinemia tipo E y M.

El curso clínico de esta forma de la enfermedad se caracteriza por la rápida evolución hacia la marcada espasticidad o rigidez, el fallo de medro y la caquexia; sobreviven más allá de los 2 o 3 años de edad muy pocos de estos pacientes; no obstante, se describen casos con evolución más lenta y supervivencia hasta los cinco años de edad, los cuales se caracterizan por la presencia de estrabismo, hipomimia facial y poca o ninguna afectación piramidal.⁽¹⁵⁾

La evolución de nuestra paciente fue similar a la de la mayoría de los casos reportados con esta forma de la enfermedad, puesto que se produjo un marcado incremento de la afectación piramidal asociada a un severo compromiso nutricional; falleció a los 11 meses de edad, debido a la insuficiencia ventilatoria.

En nuestro caso, con el *survey* óseo se evidenció retraso en la osificación de las epífisis proximales, lo cual nos motivó a realizar una búsqueda de afectación ósea en la forma neuronopática aguda de la enfermedad de Gaucher, ya que en la forma no neuronopática y neuronopática crónica es donde puede existir, según la literatura analizada, afectación ósea.⁽¹⁾ Pese a la búsqueda realizada nos encontramos reportes de casos similares en la bibliografía consultada. A pesar de realizarse la subdivisión de la enfermedad de Gaucher en sus tres formas clínicas, es conocido que estas integran un *continuum* de fenotipos, por lo que es posible la presencia de manifestaciones congruentes con una forma en pacientes con diagnóstico de otra de ellas.⁽¹⁶⁾ Consideramos, por lo tanto, que esta puede ser la explicación de la afectación ósea en la paciente presentada.

Dentro de la forma neuronopática aguda se encuentra un subgrupo especial que se denomina forma perinatal, por lo general letal, la que se encuentra asociada a hepatoesplenomegalia y pancitopenia, que se puede conjugar a *hydrops fetalis* o ictiosis. Los bebés con dicha alteración cutánea son denominados *collodion babies*; por su parte, puede aparecer hasta en 40 % de los mismos artrogriposis.^(11,17)

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Gaucher tipo 2 se establece a partir de la determinación de la actividad enzimática de la β -glucocerebrosidasa en leucocitos, preferentemente células mononucleares, o en fibroblastos cultivados, o partir de la secuenciación directa del gen GBA1.^(2,12)

El manejo de esta forma de la enfermedad se basa, fundamentalmente, en su tratamiento sintomático, dado que las diferentes opciones terapéuticas específicas para la enfermedad de Gaucher no han mostrado total eficiencia en estos pacientes. La terapia de reemplazo enzimático, una de las opciones más utilizadas, puede disminuir la afectación visceral y hematológica, pero, como la enzima recombinante utilizada es incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, no hay evidencias hasta el momento respecto a la reversión, estabilización o enlentecimiento de la progresión del deterioro neurológico por parte de esta forma de tratamiento. En este sentido, se han intentado realizar modificaciones respecto a la forma de administración de la enzima recombinante; se ha buscado su efecto sobre el sistema nervioso central (SNC), y no se han obtenido logros significativos hasta la actualidad.

La terapia de reducción de sustrato, otra de las modalidades terapéuticas, solo ha mostrado beneficio neurológico cuando se emplea en los casos presintomáticos, para evitar de esta forma la acumulación significativa de glucocerebrosido en el SNC, lo cual denota gran importancia a los programas de pesquisa neonatal. Por su parte, el trasplante de células madres hematopoyéticas y de médula ósea permite la corrección de las anomalías hematológicas, pero en los pacientes con las formas neuronopáticas no ha logrado mejoría de la afectación neurológica, sino que, incluso, ha provocado su empeoramiento. Otras de las opciones terapéuticas, como la terapia chaperona y la terapia génica, constituyen actualmente las principales vías de investigación del arsenal terapéutico de la enfermedad.^(2,12,13)

Conclusiones

La presencia de visceromegalia y oftalmoplejía externa bilateral de aparición temprana en la vida, en pacientes con afectación del neurodesarrollo, son manifestaciones que sugieren la forma neuronopática (tipo 2) de la enfermedad de Gaucher. Estos pacientes pueden presentar manifestaciones atípicas como retraso del neurodesarrollo y afectación ósea.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la colaboración de la Dra. Aracelys Lantigua y la Dra. Yohandra Calixto, especialistas de Genética Clínica del Servicio de Genética del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, de La Habana, Cuba.

Además, al Laboratorio de enfermedades metabólicas del Centro Nacional de Genética Clínica, por la realización del diagnóstico molecular a través de la determinación de la mutación L444P del gen GBA1.

Referencias bibliográficas

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(441):1-30.
2. Sheth J, Pancholi D, Mistri M, Nath P, Ankleshwaria C, Bhavsar R, et al. Biochemical and molecular characterization of adult patients with type I Gaucher disease and carrier frequency analysis of Leu444Pro - a common Gaucher disease mutation in India. *BMC Med Genet* 2018;178(19):1-9.
3. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl. Sci. Rare Dis.* 2017;2(1-2):1-71.
4. Horowitz M, Elstein D, Zimran A, Goker-Alpan O. New directions in Gaucher disease. *Hum. Mutat.* 2016;37(11):1121-36.
5. Mistry PK, Liu J, Sun L, Chuang WL, Yuen T. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescuestype 1 Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014;111(13):4934-9.

6. Sheth J, Bhavsar R, Mistri M, Pancholi D, Bavdekar A, Dalal A, et al. Gaucher disease: single gene molecular characterization of one-hundred Indian patients reveals novel variants and the most prevalent mutation. *BMC Med Genet.* 2019;20(31):1-11.
7. Panicker LM, Miller D, Awad O, Bose V, Lun Y, Park TS, et al. Gaucher iPSC-derived macrophages produce elevated levels of inflammatory mediators and serve as a new platform for therapeutic development. *Stem Cells.* 2014;32(9):2338-49.
8. Shu SK, Michelson DJ, Ashwal S. Cognitive and Motor Regression. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al., editors. *Swaiman's Pediatric Neurology.* New York: Elsevier Inc. 2017; 424-30.
9. Cleary MA, Green A. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch. Dis. Child.* 2005;90(11):1128-32.
10. Wraith JE. Clinical aspects and diagnosis. In: Platt FM, Walkley SU. *Lysosomal Disorders of the Brain: Recent Advances in Molecular and Cellular Pathogenesis and Treatment.* New York: Oxford University Press Inc. 2004; 50-77.
11. 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(1):75-84.
12. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The Clinical Management of Type 2 Gaucher Disease. *Mol. Genet. Metab.* 2015;114(2):110-22.
13. Nagral A. Gaucher Disease. *J Clin. Exp. Hepatol.* 2014;4(1):37-50.
14. 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(6):439-49.
15. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev.* 2006;28(1):39-48.
16. Devigili G, De Filippo M, Ciana G, Dardis A, Lettieri C, Rinaldo S, et al. Chronic pain in Gaucher disease: skeletal or neuropathic origin? *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):148.
17. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am. J Med. Genet.* 2003;120 A(3):338-44.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Alexander Biart Vega. Revisión de la historia clínica, obtención de los datos, revisión de la bibliografía, redacción del documento, revisión y corrección del manuscrito.

Patricia Castro Vega. Revisión de la historia clínica, obtención de los datos y redacción del documento.

Roisy Valdivia Mojena. Revisión de la historia clínica y obtención de los datos.

Ramiro Jorge García García. Revisión y corrección del documento.