

## CASO CLÍNICO

# Osteoporosis grave secundaria a enfermedad de Gaucher: Reporte de Caso

Iván Quevedo L<sup>1</sup>, Sebastián Soto V<sup>2</sup>, José Barbosa H<sup>3</sup>, Daniela Olivari U<sup>3</sup>, Gustav von Plessing-Pierry<sup>4</sup>.

## Severe osteoporosis secondary to Gaucher disease: Case report

**Resumen:** La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno genético lisosomal autosómico recesivo infrecuente, que conduce a la acumulación de lípidos y disfunción en múltiples órganos. La afectación del esqueleto es uno de los hallazgos más frecuentes de la EG y una de las principales causas de dolor y reducción de calidad de vida. El compromiso esquelético incluye anomalías en el remodelado óseo con pérdida mineral ósea, adelgazamiento cortical, lesiones líticas, fracturas por fragilidad y deformidades articulares. A continuación presentamos el caso de una paciente 61 años con osteoporosis grave secundaria a EG diagnosticada en la vida adulta, con antecedente de dos hermanas con EG. La paciente refería dolores óseos y lumbago crónico desde los 53 años. El 2012 fue evaluada en policlínico de hematología por trombocitopenia y debido a sus antecedentes familiares se le solicitaron exámenes que fueron compatibles con EG. El año 2016 la densitometría ósea (DXA) de columna lumbar y cuello femoral izquierdo, que mostró una osteoporosis. Se inició tratamiento con Alendronato, Calcio y Vitamina D, pero la paciente tuvo escasa adherencia. El 2018 se inició tratamiento de su EG con Taliglucerasa  $\alpha$ . Al año siguiente se le realizó nueva DXA que evidenció persistencia de la osteoporosis y por mantención del lumbago se le solicitó una TAC de columna lumbar que mostró fracturas por aplastamiento de cuerpos vertebrales dorsales bajos. Se derivó a endocrinología para manejo de su osteoporosis grave. A su ingreso a endocrinología la paciente persistía con dolor lumbar alto y destacaba una marcada cifosis. Se decidió retomar tratamiento con Alendronato, calcio y vitamina D, además, se le solicitó una nueva evaluación densitométrica junto a una radiografía de columna total y evaluación dental. Durante el seguimiento la paciente mantuvo niveles de vitamina D adecuados con funciones renal, hepática y tiroidea normales. Palabras clave: Enfermedad de Gaucher; Osteoporosis grave; Osteoporosis secundaria.

**Abstract:** Gaucher disease (GD) is a rare autosomal recessive lysosomal genetic disorder, leading to the accumulation and dysfunction of lipids in multiple organs. Skeletal involvement is one of the most prevalent aspects of GD and one of the main causes of pain and reduced quality of life. Abnormalities of bones, which cause changes in the development and loss of bone mineral, cortical thinning, lytic lesions, fragility fractures and deformities. We present a case of a patient diagnosed with severe osteoporosis, secondary to GD diagnosed in adult life. The patient presents a disease pattern composed of bone pain and chronic low back pain since the age of 53. In 2012, she was evaluated at the hematology for thrombocytopenia and due to her family history, tests were performed to diagnose GD, which were compatible with it. In 2016 Bone Densitometry (DXA) of the lumbar spine and left femoral neck

1. Médico. Sección de endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
2. Médico. Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
3. Médico. Sección de endocrinología, Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción, Concepción, Chile.
4. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

\*Correspondencia: Iván Quevedo Langenegger  
Email: equevedo@udec.cl  
Dirección: William Ward 3040, Concepción, Chile.

Este trabajo no recibió financiamiento externo y los autores declaramos no tener conflictos de interés.

Recibido: 12-09-2020  
Aceptado: 07-01-2021

*was requested, being consistent with osteoporosis. Treatment with Alendronate, Calcium and Vitamin D was started, however, there is little adherence. In 2018, treatment for Gaucher's disease was started with Taliglucerase  $\alpha$ . The following year, DXA was performed with few changes and a CT scan of the lumbar spine was performed diagnosing crush fractures of the low dorsal vertebral bodies. She was referred to endocrinology. Upon admission to Endocrinology, it was decided to resume initial osteoporosis treatment and to perform skeletal evaluation with DXA of the lumbar spine and hips, total spine X-ray and dental evaluation. During follow-up, it maintains vitamin D at adequate levels and normal kidney, liver and thyroid functions.*

*Key words: Gaucher disease; Secondary osteoporosis; Severe osteoporosis.*

## Introducción

La Enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad infrecuente, afecta aproximadamente a 1 de cada 40.000 personas en el mundo. Entre las enfermedades por depósito lisosomal es la más frecuente. Se hereda de manera autosómica recesiva causada por variaciones patogénicas en el gen GBA1, que codifica la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa también llamada glucosilceramida, lo que produce una actividad deficiente de esta enzima, originando el acúmulo de sustrato no metabolizado en los lisosomas de variadas líneas celulares en los órganos del sistema monocito-macrófago. Estos macrófagos cargados de lípidos, denominados «células de Gaucher», están involucrados en la patogenia de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Se clasifica clínicamente en tres tipos, el tipo 1 es la más común (94% de todos los casos), y se distingue de la tipo 2 y tipo 3 por la ausencia de afectación del sistema nervioso central<sup>1</sup>. La confirmación diagnóstica se realiza a través de la comprobación del déficit de la actividad enzimática en leucocitos de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa. El tratamiento consiste en la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con Taliglucerasa o Imiglucerasa<sup>3</sup>.

La EG produce compromiso sistémico múltiple dónde destaca la afectación esquelética, que cursa con dolor óseo, disminución de la masa ósea, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, compresiones vertebrales y osteonecrosis de los extremos proximal y distal de del fémur, extremo proximal de la tibia y del húmero. Lo anterior, se explica dado que la EG interfiere en varios factores necesarios para la formación ósea, produciéndose un desequilibrio en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos<sup>1,6,7</sup>.

En una casuística de pacientes mexicanos los huesos más afectados son en un 60% a nivel femoral y un 30% en columna vertebral<sup>4</sup>. La extensión del daño óseo asociado depende de factores como el tipo de EG y el tiempo de evolución previo al diagnóstico<sup>3,4</sup>.

En un registro internacional de EG, se realizó un análisis de las características demográficas de 1.209 pacientes, donde se apreció que 413 pacientes (34.2%) tenían al menos una anomalía esquelética: 96 (11.8%) necrosis avascular, 176 (21.5%) infiltración de médula ósea y 123 (15.1%) con deformidades óseas en matraz Erlenmeyer, mientras que las

fracturas representaron 30 (3.7%) de las anomalías y casi un tercio (31.7%) refirió dolor óseo<sup>5</sup>.

Reportamos el caso de una paciente con antecedente de dos hermanas con EG, larga historia de dolores óseos y lumbago crónico debido a una osteoporosis grave, con el objetivo de mostrar las características clínicas del caso, la marcada afectación a nivel óseo y tratamiento recibido.

## Caso Clínico

Mujer de 61 años, con antecedente familiar de dos hermanas con EG, la mayor de ellas fallecida por compromiso hepático de la enfermedad. Presentaba cuadro clínico caracterizado por dolores óseos y lumbago crónico desde los 53 años. En mayo del año 2012 fue evaluada en policlínico de hematología del Hospital Guillermo Grand Benavente de Concepción por trombocitopenia, y dado el antecedente familiar se realizó estudio enzimático de quitotriosidasa y beta-glucosidasa, las que fueron compatibles con EG. Por persistencia de dolores óseos se le solicitó densitometría ósea (DXA) el año 2016 la que evidenció una osteoporosis con un T-score de -3,8 en columna lumbar (L1-L4) y T score -2,7 en cuello femoral izquierdo. Se inició tratamiento con Alendronato 70 mg/semanal asociado a suplementación con carbonato de calcio 1.200 mg y 800 UI de vitamina D. Sin embargo, la paciente tuvo una escasa adherencia al tratamiento de su osteoporosis.

En noviembre 2018 se inició tratamiento de la EG con Taliglucerasa alfa. En abril 2019 se le solicitó una DXA de control que mostró persistencia de la osteoporosis, con T-Score de columna lumbar (L1-L4) de -3.8) y en el cuello femoral izquierdo (T-Score -2.3). Dado presencia de lumbago crónico se le solicitó una tomografía axial computarizada de columna lumbar que evidenció fracturas por aplastamiento de cuerpos vertebrales dorsales bajos. Se le indicó Pamidronato 90 mg cada 6 meses, además de vitamina D 50.000 UI por semana por 8 semanas y se derivó a endocrinología para manejo de su osteoporosis. A su ingreso a endocrinología en agosto del 2020, era evidente una marcada cifosis dorsal, y persistencia de dolor lumbar alto. Se decidió retomar tratamiento con Alendronato 70 mg/semanal y mantener suplementación calcio y vitamina D y evaluación radiológica de columna total, DXA de control de columna y caderas, además de una evaluación dental.

## CASO CLÍNICO

Durante todo el seguimiento de la paciente, ha mantenido niveles plasmáticos de vitamina D adecuados, con funciones renal, hepática y tiroidea normales.

### Discusión

A pesar de tratarse de una enfermedad hereditaria, el diagnóstico de la EG tipo I se realiza en el 74% de los casos en la edad adulta, y hasta en un 10% de los casos la EG se diagnostica sobre los 50 años<sup>5,16,18</sup>, como en nuestra paciente. Importantes beneficios en parámetros hematológicos y viscerales se han demostrado con la TRE, pero las manifestaciones óseas no responden de igual manera, siendo el principal problema en pacientes con EG luego de la introducción de la TRE. El mecanismo fisiopatológico del compromiso óseo no es del todo conocido, pero se postula que el exceso de glucoesfingolípidos y aumento de citoquinas proinflamatorias afectaría el balance de osteoblastos y osteoclastos, con un predominio de resorción ósea<sup>8</sup>. Tienen riesgo aumentado de osteoporosis, fractura por fragilidad, y la osteopenia está presente en un 42% de los pacientes según registros de EG. En un estudio, se notificaron fracturas por fragilidad en 28% (incidencia acumulada) de 100 pacientes adultos con EG de una mediana de edad de 49 años<sup>18</sup>.

Se recomienda realizar DXA ósea de columna lumbar y cuello femoral bilateral en pacientes con EG, y si asociado a su enfermedad existe dolor óseo o lumbar se sugiere búsqueda dirigida de fracturas con estudio imagenológico como radiografía de columna, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear de columna<sup>8,9,11,13</sup>.

El manejo del paciente con osteoporosis grave en EG incluye una terapia adecuada con calcio y vitamina D (hasta un 83% de EG tipo 1 tiene déficit de Vitamina D). El tratamiento de la EG con TRE ha mostrado mejorar la osteopenia en los sujetos más jóvenes<sup>10,12,14,17</sup>. Un único ensayo clínico doble ciego controlado con placebo ha demostrado la eficacia de la terapia oral con bisfosfonatos para mejorar la DMO en la EG<sup>15</sup>. Nuestra paciente se mantiene con bisfosfonato oral, además de su TRE, suplementación calcio /vitamina D, y se realizará un seguimiento con DXA para evaluar la efectividad del tratamiento. Los efectos y la administración recomendada de nuevos agentes óseos como el Denosumab aún no se han establecido en la EG.

### Referencias

- Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox TM, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice, Review. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(6): 996-1013.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry PK, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-2843.
- Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46(1): 66-72.
- Blass-Jaimes P. Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos. *Acta Ortopédica Mexicana* 2010; 24(5): 351-358.
- Zimran A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Fernandez-Sasso D, et al. Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *Am J Hematol* 2018; 93(2): 205-212.
- Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and clinical course. *UpToDate* 2020.
- Arteaga E. Osteoporosis. *Endocrinología Clínica* 2018 Segunda edición.
- Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005; 129(2): 178-188.
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type I: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5): 15-22.
- Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-211.
- Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 1801-1807.
- Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 119-126.
- M Maas, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1): A13-A24.
- Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox TM, Goker-Alpan O, et al. Gaucher disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *JBMR* 2019; 34(6): 996-1013.
- Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich A, Wu W, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104(5): 1253-1257.
- López-Herce Cid JA, Servicio de Medicina Interna - Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Madrid. Patología ósea de la enfermedad de Gaucher. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2(2): 5-6.
- Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical Genetics*, 2008; 73(5): 430-440.
- Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein P, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 52-60.