

# CARCINOMA DE SENO EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Reporte de un caso y revisión de la literatura

RICARDO PLAZAS\*, M.D., MANUEL GONZALEZ\*, M.D., EDUARDO ROJAS\*\*, M.D.

\*Instructores de Oncología Clínica y Hemato-oncología.

\*\*Profesor de Oncología Clínica.

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

La enfermedad de Gaucher es un trastorno raro, hereditario (autosómico recesivo), caracterizado por el déficit de la enzima lisosomal Beta-Glucocerebrosidasa, que metaboliza el glucolípido glucocerebrósido en glucosa y ceramida, con el secundario acúmulo del lípido glucocerebrósido en el sistema reticuloendotelial (lisosomas de macrófagos y monocitos). Tiene una prevalencia alta en judíos Ashkenazi y en la etnia Norrbotten al norte de Suecia. <sup>1</sup>

El hallazgo anatomopatológico mas característico son las llamadas células de Gaucher, que son macrófagos distendidos por inclusiones lipídicas y con núcleo excéntrico, que ocasionan hepatoesplenomegalia con importante alteración funcional, infiltración de la medula ósea y lesiones esqueléticas. <sup>2</sup>

Ha sido clasificada en 3 tipos: 1- Crónica: Sin compromiso neurológico. Es la más frecuente (más del 99 %) y se manifiesta a cualquier edad. 2- Aguda. 3- Subaguda. Estas dos últimas con compromiso neurológico, principalmente afectan el Sistema Nervioso Central. <sup>2</sup>

La expectativa de vida para los 3 tipos varía: los tipos 1 y 3 pueden llegar a la vida adulta en un porcentaje importante de casos. Los pacientes del tipo 2 rara vez llegan a los 2 años de edad. <sup>1</sup>

La mutación más frecuente en la enfermedad de Gaucher es 1226G, una mutación puntual en la cadena de DNA de glucocerebrosidasa en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21). Es una enfermedad muy heterogénea en la que pacientes con el mismo genotipo pueden tener cursos clínicos diferentes. <sup>1</sup>

La enfermedad de Gaucher tipo 1 puede tener cualquiera de estas características: Manifestaciones esqueléticas como dolor o lesiones óseas, osteopenia, osteonecrosis, necrosis avascular y fracturas patológicas, siendo estos síntomas muy invalidantes; manifestaciones hematológicas como anemia, trombocitopenia o leucopenia, por el compromiso de la médula ósea con debilidad, falta de crecimiento, tendencia a presentar hematomas y hemorragias; hepatoesplenomegalia debida a la infiltración del hígado y el bazo, en ocasiones causa disfunción hepática importante. <sup>2</sup>

El diagnóstico se realiza determinando la actividad de la enzima Beta-glucocerebrosidasa en células mieloides o en cultivos de fibroblastos. Una actividad inferior al 10% del valor normal, a pH de 4,0, es diagnóstica. Además en el aspirado-biopsia de la medula ósea se observan las llamadas células de Gaucher, descritas ante-

riormente, pero que no son patognomónicas ya que pueden ser similares a las observadas en pacientes con mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y leucemia mieloide crónica.<sup>2</sup>

Las manifestaciones óseas de la enfermedad de Gaucher se deben evaluar por tomografía axial computarizada (TAC), imágenes de resonancia magnética (IRM) y Osteodensitometría por DEXA, observando lesiones osteolíticas y escleróticas, necrosis avascular y sustitución de la trabécula ósea y remodelación anómala del fémur distal y de la tibia proximal.<sup>1</sup>

La esplenomegalia es característica en esta enfermedad, con marcado aumento del volumen del bazo hasta 15-20 veces del tamaño normal. La hepatomegalia aparece en más del 50% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.<sup>1</sup>

El tratamiento actual de esta enfermedad está encaminado a la terapia de reemplazo enzimático con Imiglucerasa obtenida por recombinación genética con beneficios clínicos significativos.<sup>2,3</sup>

Se realizó una búsqueda y se revisaron los artículos mas significativos de los escasos reportes de casos en la literatura de la asociación de la enfermedad de Gaucher con neoplasias malignas, siendo la mayoría neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, así como leucemias agudas y crónicas).<sup>4,5,6,7,8</sup> La asociación con tumores sólidos ha sido mucho más rara con reportes de casos de asociación con cáncer de estómago, pulmón<sup>9</sup>, colon, próstata, seno, hemangioendotelio óseo, sarcoma pélvico y angiosarcoma.<sup>4,9,10</sup>

Se describe el caso de una paciente con carcinoma de seno con un cuadro clínico de larga duración confirmado como enfermedad de Gaucher tipo 1.

## REPORTE DE CASO

Paciente de 43 años de edad que hasta los 8 años de edad tuvo un desarrollo normal, luego presenta cojera y dolor en miembro inferior derecho por lo que es hospitalizada con diagnóstico de luxación congénita de cadera izquierda; se le practicaron 3 cirugías correctivas, quedando con déficit importante para la marcha. Continuó su crecimiento, aún cuando su estatura definitiva fue baja y a los 20 años presenta nuevamente severa dificultad para la marcha, por lo cual realizan cirugía en ambas caderas, permaneciendo inmovilizada con yeso durante 3 meses, pudiendo volver a caminar aunque con limitación importante. Desde esa fecha presenta dolores óseos generalizados, intensos, principalmente en hombros, columna dorso-lumbar y rodillas.

Hace 18 meses aparece masa en seno derecho de crecimiento rápido, dolorosa, asociada a astenia, adinamia y pérdida de 3 kg de peso.

Antecedentes familiares: Dos hermanos murieron con síndrome anémico y esplenomegalia, presentaban también múltiples alteraciones óseas, pero nunca se les hizo diagnóstico de su patología. Tiene un hermano vivo con el mismo cuadro.

Gineco-obstétricos: Menarquia a los 18 años, ciclos menstruales 28x3, regulares. Fecha de última menstruación: Mayo 2000, menstruación anterior en Diciembre de 1999. GPOA0. Fumadora de 20 paquetes/ año hasta la actualidad.

Exámen físico: Presión arterial: 120/80, frecuencia cardiaca: 80 por minuto, frecuencia respiratoria: 16 por minuto. Adenopatía supraclavicular derecha de 4 mm, seno izquierdo normal, axila negativa. Seno derecho: retracción marcada con área de empastamiento en cuadrante superointerno sin masa definida, úlcera de 1 cm de diámetro. Adenopatía axilar derecha de 2 cm. Cardiopulmonar normal; en el abdomen se palpa polo esplénico a la inspiración profunda. En las extremidades se observa deformidad en ambos miembros inferiores, desviación medial en rodillas y acortamiento del miembro inferior izquierdo.

La biopsia de la masa del seno mostró carcinoma ductal infiltrante, grado histológico II (Fig. 1). La radiografía de tórax y la ecografía hepática fueron normales. La mamografía reveló una gran masa de alta densidad comprometiendo toda la glándula mamaria derecha, múltiples microcalcificaciones, engrosamiento y retracción de la piel y ulceración, categoría BIRADS 5. La gammagrafía ósea mostró hipercaptación en caderas, mayor en la derecha, pérdida de la relación coxofemoral, captación moderada en rodillas, cuellos de pie, hombros y codos, hipercaptación focal en 5° y 6° arcos costales anteriores izquierdos (traumáticas), sin evidencia de enfermedad ósea metastásica.

Laboratorio: Cuadro hemático: marzo /00: leucocitos 5.550, neutrófilos 3.880, hemoglobina 11,2 gr/dl, volúmen corpuscular medio (VCM) y hemoglobina corpuscular media (HCM) normales, plaquetas 68.400, BUN 12, creatinina 0,6, AST 19, ALT 11, fosfatasa alcalina 71, ácido úrico 4,8; parcial de orina normal, proteínas totales 8,5, albúmina 4,1, glicemia 92.

Mielograma: Serie granulocítica y eritroide normales, linfocitos y plasmocitos maduros. Otras series: Gran cantidad de histiocitos, enfermedad de depósito: Gaucher interrogado. Biopsia: celularidad 90 %, reemplazo casi total de la línea hematopoyética con histiocitos de citoplasma fibrilar, focos de hematopoyesis normal de las 3 series, PAS positivo con y sin diastasa (Fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7). Biopsia de ganglio supraclavicular: positivo para compromiso por adenocarcinoma. Receptores positivos: Estrógenos 60 %, Progesterona 30 %, HER2/neu 70 % por método de inmunohistoquímica, p53 negativo. CH del 19 de septiembre de 2000: leucocitos 3.800, neutrófilos 2.700, linfocitos 800, hemoglobina 9,2 gr./dl, VCM y HCM normales, plaquetas 75.000. Beta-glucosidasa en leucocitos realizada en Julio de 2000 : 1,99 (valor normal: 12,5- 16,9).

Se hace diagnóstico de carcinoma de seno izquierdo, estado clínico III B, enfermedad de Gaucher tipo 1.

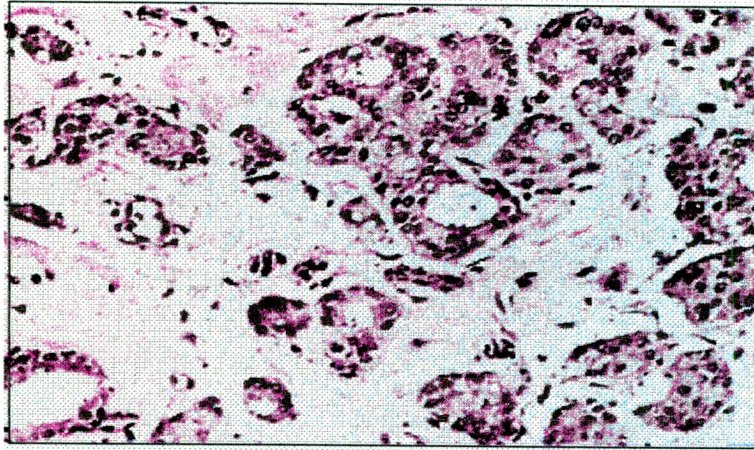
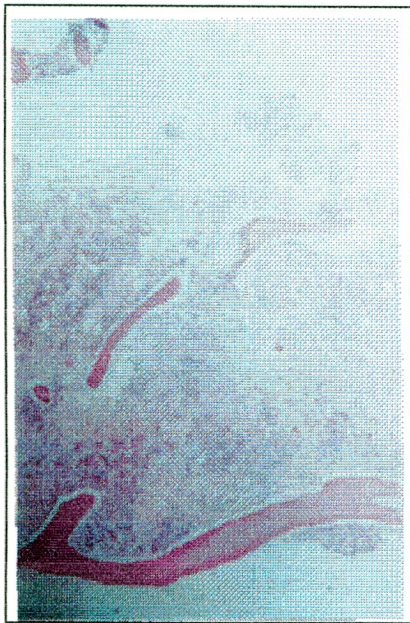
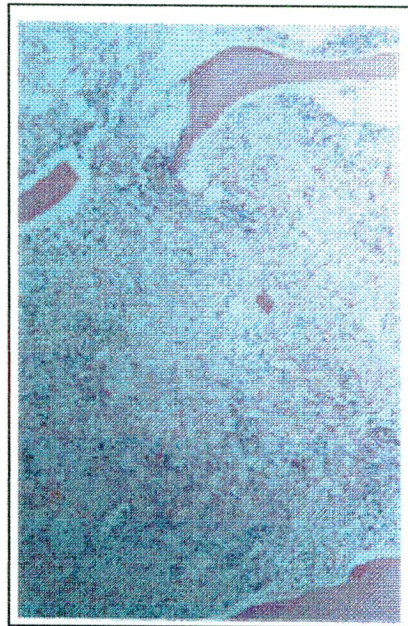


Figura 1. Carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado. Hay una mezcla de glándulas bien formadas y nidos de células tumorales mas sólidas.

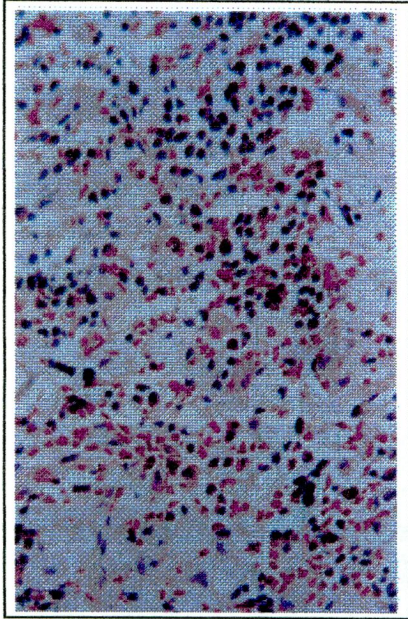


A

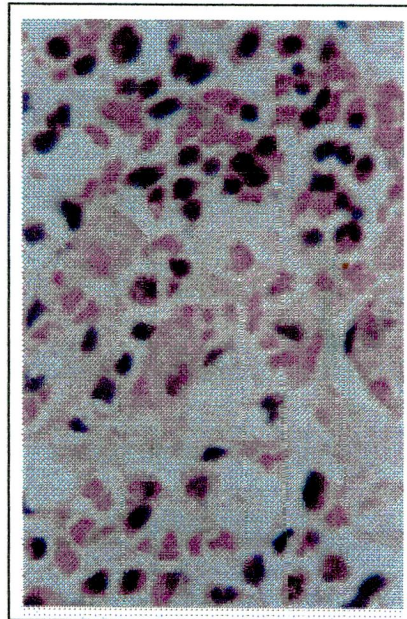


B

Figura 2. Médula ósea infiltrada por células de Gaucher. (A) Vista con campo de bajo poder (5 x 0,12). (B) Vista con campo de mayor poder (10 x 0,25) donde se reconocen las células de Gaucher aumentadas de tamaño que reemplazan la hematopoyesis

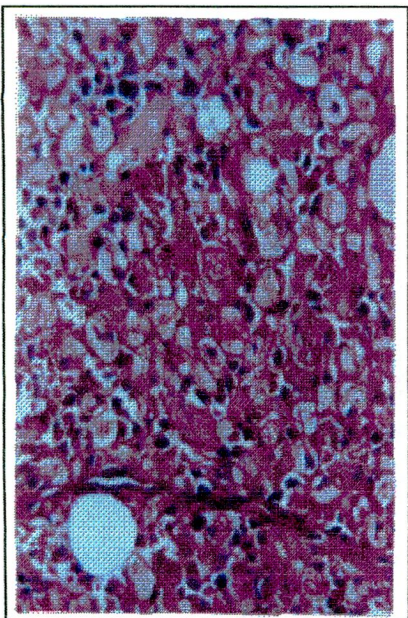


A

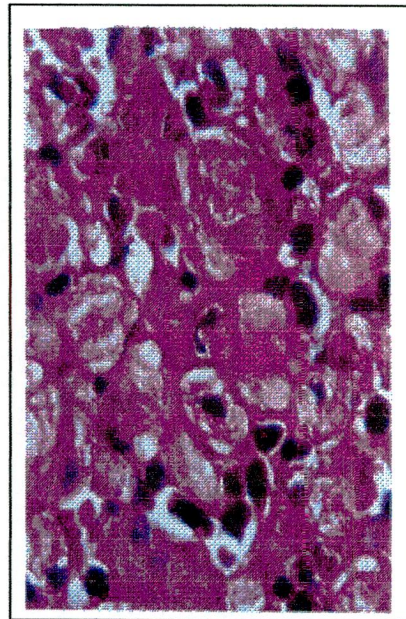


B

Figura 3. Médula ósea: Células de Gaucher con amplio citoplasma y núcleo central pequeño, se reconocen algunas células hematopoyéticas. (A) Aumento de campo (40 x 0,65). (B) Aumento de campo (100 x 1,25) aceite de inmersión, donde se observan las células de Gaucher con amplio citoplasma espumoso y núcleo hiper cromático irregular.



A



B

Figura 4. Médula ósea: Células de Gaucher, coloración PAS positivo. (A) vista con aumento de campo (40 x 0,65). (B) Vista con mayor aumento de campo, aceite de inmersión (100 x 1,25)

Fotografías cortesía del Dr. Germán Barbosa, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C, Colombia

## DISCUSIÓN

Aunque ya es conocido el riesgo aumentado de cáncer en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (alrededor del 13 % según reportan algunas series)<sup>4</sup>, la mayoría de las neoplasias descritas son neoplasias malignas hematológicas de células B (más del 35 %)<sup>3</sup> como mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.<sup>4,5,6,7,8</sup> La relación con tumores sólidos es muy rara y sólo hay reportes en la literatura de relación con casos esporádicos de hemangioendotelioma óseo<sup>10</sup>, carcinomas de célula no pequeña de pulmón<sup>9</sup>, gástrico, de colon, de células de islotes pancreáticos, próstata, sarcoma pélvico y en un caso carcinoma de seno, asociado a su vez con mieloma múltiple.<sup>11</sup>

La probable causa de la alta incidencia de trastornos linfoproliferativos y mieloma múltiple en pacientes con enfermedad de Gaucher parece ser la estimulación crónica del sistema inmune por el acúmulo de glucocerebrósido.<sup>4</sup> Sin embargo, esto no explica la aparición de tumores sólidos.<sup>9,10,11</sup>

En la revisión de la literatura, la mayoría de casos descritos de asociación de enfermedad de Gaucher y cáncer son de Israel en pacientes judíos<sup>4</sup>, relacionado esto con la alta incidencia mencionada de enfermedad de Gaucher en judíos Ashkenazi.

Debido a que la enfermedad de Gaucher es muy rara, es difícil realizar estudios prospectivos para confirmar el verdadero incremento de cáncer en estos pacientes, por esto sólo se encuentran reportes de casos o estudios retrospectivos.

El diagnóstico de carcinoma de seno de nuestra paciente fue realizado por medio de una biopsia con tru-cut y el diagnóstico de enfermedad de Gaucher se realizó con los hallazgos del aspirado y la biopsia de medula ósea, revisados en el servicio de patología de nuestra institución y los niveles muy bajos de beta-glucosidasa leucocitaria realizados en el laboratorio clínico del Hospital de San José de esta ciudad.

Actualmente se plantea un problema con esta paciente. Debido a su leucopenia persistente por su enfermedad de Gaucher<sup>1</sup> se contraindica el uso de quimioterapia, por sus efectos conocidos depresores de la medula ósea, por lo que se tiene que realizar tratamiento primero para su enfermedad de Gaucher antes de la quimioterapia para el tratamiento del carcinoma de seno. A pesar del manejo con hormonoterapia (Tamoxifén 20 mg al día), éste ha progresado.

Concluimos que todo paciente con enfermedad de Gaucher debe ser evaluado cuidadosamente con el fin de poder detectar en forma temprana la aparición de cualquier neoplasia hematológica o sólida que pudiera presentarse.

## REFERENCIAS

1. Beutler E: Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 1354-1360.
2. Genzyme corporation therapeutics . Enfermedad de Gaucher: Introducción al diagnóstico, evaluación y tratamiento. Folleto informativo, 1998.
3. Grabowski GA, Barton NW and Pastores G. Enzymatic treatment for type 1 Gaucher's disease. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122: 33-39.
4. Shiran A, Brenner B, Laor A, et al: Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease . *Cancer*, 1993; 72: 219-224.
5. Sharer LR, Barondess JA, Silver RT, et al: Association of Hodgkin's disease and Gaucher disease. *Arch Pathol* 1974; 98: 376-378.
6. Garfinkel D, Sidi Y, Ben-Bassat M, et al. Coexistence of Gaucher's disease and multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1982;142:2229-2230.
7. Brady K, Corash L and Bhargava V. Multiple Myeloma arising from monoclonal gammopathy of undetermined significance in a patient with Gaucher's disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1997; 121: 1108-1111.
8. Fox H, McCarthy P, Andre-Schwartz J, et al. Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984; 54: 312-314.
9. Tsung SH, Cotes E. Coexistence of bronchogenic carcinoma and Gaucher's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101:56.
10. Pins MR, Mankin HJ, Xavier RJ, et al. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the tibia associated with a bone infarct in a patient who had Gaucher disease. *J. Bone and Joint Surg*. 1995; 77: 777-781.
11. Gal R, Gukovsky-Oren S, Floru S, et al: Sequential appearance of breast carcinoma, multiple myeloma and Gaucher's disease. *Haematologica* 1988; 73: 63-5.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002751