

RENATO
PEREZ
MORGAN

FRANCK
WEILBAUER

"PRESENTACION DE DOS CASOS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER"

CONSIDERACIONES BIOQUIMICAS
CLINICAS HEMATOLOGICAS

INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher.— Es una patología muy rara y los $\frac{3}{4}$ de los pacientes diagnosticados pertenecen a la raza Judía, sin excluirse otros grupos (1.000 pacientes reportados hasta 1975).

Es un trastorno genético con alteración en el metabolismo de los glucocerebrósidos por una deficiencia en actividad de la enzima Beta cerebrooxidasa lo cual está determinando una acumulación anormal de glucolípidos (del grupo de los cerebrosidios) en células del retículo endotelio que tienen acción fagocitaria.

Gaucher en 1882 describió esta enfermedad como un epitelioma del bazo.

Downey en 1918 sugirió una alteración metabólica para la presencia de estas células con depósitos anormales.

Años después se aclaró que era una cerebrosidosis en los que Brady en 1965 demostró la disminución de la actividad de la Betacerebrooxidasa en los pacientes afectados.

La transmisión de esta enfermedad familiar es recesiva y no se observan anomalías en los portadores heterocigotes.

Servicio de Pediatría.— Hospital Eugenio Espejo.

Primer Caso.— HISTORIA CLINICA Nº 81593.

Anamnesis.—

Paciente de 12 años de edad, sexo masculino, nacido y residente en Jama, Camarones (Prov. de Manabí). Instrucción primaria incompleta.

Motivo de Consulta.—

Masa tumoral en abdomen.

Decaimiento general.

Enfermedad actual.— Paciente que viene acompañado por la enfermera de Bahía de Caraquez remitido de allí con Historia de tumoración abdominal que ha evolucionado por espacio de 6 años aproximadamente; esta tumoración ha aumentado de tamaño en forma progresiva, hasta tomar las dimensiones presentes. Concomitantemente, el paciente ha venido presentando afectación a su estado general con disminución de peso y anorexia progresiva. Actualmente, además se queja de dolor abdominal, difuso que se hace más intenso con la deambulacion y con los ejercicios físicos. Desde hace dos años comienza a presentar tinte bronceado en piel y pequeñas zonas de color café amarillento en escleróticas. Con esta sintomatología es remitido a este Hospital para su tratamiento.

Antecedentes patológicos personales.— Paciente refiere deposiciones diarréicas que aparecen en forma ocasional. Hace cuatro años sufrió herida traumática que requirió la amputación de 2do.

y 3er. dedos de pie izquierdo.

Historia Familiar.— Madre de 35 años aparentemente sana, padre fallecido a los 40 años por mordedura de serpiente. El paciente es el producto del cuarto embarazo y tiene siete hermanos de: 19 años varón; 17 años mujer; 15 años varón; 10 años varón; 8 años mujer; 6 años mujer y 4 años mujer.

La hermana de ocho años tiene cuadro de tumoración abdominal. (Su historia se relata a continuación).

La madre de la paciente es la primera hija entre 9 hermanos todos sanos. El padre de 40 años tiene tres hermanos vivos y uno fallecido de causa indeterminada.

Abuelos maternos vivos. Abuelo de 60 años aparentemente sano, abuela de 50 años aparentemente sana.

Abuelos paternos: Abuela de 60 años viva y abuelo de 70 años fallecido por causa indeterminada. **Las abuelas paternas y maternas son primas en segundo grado entre sí.**

Exámen Físico.

Paciente de sexo masculino, cuya edad aparente no concuerda con la real: Peso: 20.9 kilos; talla 115 centímetros; perímetro cefálico 48.5 ctms. Datos que están bajo el percentil 3 para la edad y que corresponden al percentil 50 para 6 años de edad.

Piel.— Seca, caliente, tinte bronceado con zonas de descamación en brazos, tórax y abdomen. Tejido celular subcutáneo disminuido, no se palpa adenopatías.

Cabeza.— Normocefálico, cabello de implantación y distribución normales, de acuerdo a edad y sexo. Ausencia de puntos dolorosos.

Ojos.— Pupilas isocóricas, reflejos a la luz y acomodación normales; conjuntivas ligeramente pálidas, escleróticas con zonas de pigmentación café amarillento.

Oídos.— Pabellón auricular normal, conducto auditivo externo normal normoacucia bilateral.

Naria.— Implantación normal, fosas nasales permeable.

Boca.— Mucosa húmeda, lengua con hipertrofia de papilas, piezas dentales en regular estado de conservación.

Faringe.— Normal.

Cuello.— Simétrico, movilidad conservada, ausencia de adenopatías. Normal.

Cuello.— Simétrico, movilidad conservada, ausencia de adenopatías. Normal.

Tórax.— Normosómico, presencia de red venosa colateral no muy manifiesta en región anterior. Expansibilidad tóraxica conservada.

Corazón.— Apex visible y palpable en quinto espacio intercostal izquierdo línea media clavicular. R1 y R2 de tono e intensidad normales en todos los focos de auscultación. Frecuencia cardíaca 90 por minuto.

Pulmones.— Auscultación normal.

Murmullo vesicular conservado, frecuencia respiratoria 24 por minuto.

Abdomen.— A la inspección: abdomen prominente muy distendido. A la palpación: Bazo: se aprecia bazo de consistencia dura, no doloroso, semimóvil, de contornos regulares que ocupa hipocóndrio y flanco izquierdo, y avanza el polo inferior hasta hipogastrio a 2 centímetros por debajo y a la derecha del ombligo.

Hígado.— se palpa hígado dos traveses de dedo bajo el reborde costal. A la percusión: se obtiene un sonido mate en todo el hemiabdomen izquierdo, mientras que el flanco y fosa ilíaca derechos dan un sonido timpánico.

Región Lumbar.— Inguino genital y Ano perineal normales.

Extremidades.— falta de tercero y cuarto dedos de pie izquierdo.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS.— RX simple de abdomen: elevación del diafragma. Aumento de densidad de abdomen especialmente en flanco izquierdo que rechaza el estómago hacia línea media. Ocluye ángulo esplénico de colon; sugestivo de esplenomegalia.

Urograma escretor.— Sombras renales y sistema pielocalicial normales.

RX Stándar de tórax.— No hay signos de lesión activa ni metastásica. P.P.D. negativo.

Esofagografía.— No hay evidencia de lesión orgánica ni varices esofágicas.

RX de pelvis.— Xifosis de columna lumbar con espina bífida en L5.

RX de Fémur.— No se aprecian alteraciones de la medular ni de la cortical.

Oftalmología.— Fina línea pigmentaria en escleróticas de color café amarillentas que no corresponden a pinguéculas.

Hematológico.— Hematocrito: **32**
Leucocitos **4.650**
Segmentados 31
Linfocitos 54
Plaquetas **30 a 50.000**

Punción medular: (Iliaco) Se observan células histocitarias que tienden a acumularse en los gránulos, pero también se observan difusas en todo el material medular. El citoplasma es grisáceo, irregular a veces vacuolado o espumoso.

Impresión probable enfermedad de Gaucher.

T.T.P. parcial 33 segundos.
Proteínas totales 7.6

Lípidos en suero:

Colesterol: 100 mgrs.
Lípidos totales: 370 mgrs.
Triglicéridos: 110 mgrs.

Fosfatasa ácida: 82 unidades (normal de 5 a 14 unidades).

Índice icterico: 3 unidades.

Transaminasa: oxalacética 4
pirúvica 2
Bilirrubinas 0.8
Dir. 0.5
Indir. 0.3

T.T.P. 33 segundos.
Glucosa 59; úrea 35, creatinina 0.52.

Orinas: elemental y microscópico: Sin patología. Gram de la gota fresca negativo.

Coproparasitario: Giardia lamblia XX.

Punción esplénica.— Abundantes histiocitos en su mayoría de citoplasmas abundante, estriado o vacuolado.

Impresión diagnóstica: Enfermedad de Gaucher.

SEGUNDO CASO: Historia Clínica N° 84090.

Anamnesis.—Paciente de 9 años de edad, sexo femenino, hermana del paciente relatado en el anterior caso, instrucción primaria incompleta.

Motivo de Consulta.—Masa tumoral en abdomen.

Enfermedad Actual.—La madre refiere que hace aproximadamente 3 meses aprecia un aumento notable del abdomen de la niña, determinado por la presencia de una masa tumoral localizada a nivel del hipocondrio izquierdo. Esta ha seguido aumentando en el transcurso de este tiempo hasta presentarse con las características actuales.

Antecedentes patológicos personales.—Sarampión, tosferina, diarreas frecuentes.

Historia Familiar.—La anotada en el caso anterior.

Examen Físico:

Piel.—Pálida, muy bronceada a nivel de tórax.

Cabeza.—Normal.

Ojos.—Conjuntivas pálidas y escleróticas normales.

Cuello, Tórax.—No hay datos anormales.

Abdomen.—Distendido globuloso, bazo que ocupa el hipocondrio izquierdo acercándose hasta la línea media en la zona mesogástrica y se extiende hacia flanco izquierdo.

Sus bordes son regulares no dolorosos a la palpación.

Hígado.—A tres traveses de dedo del reborde costal en la línea medio clavicu- lar suave no doloroso.

Otros datos de examen físico norma- les.

Exámenes complementarios:

Radiografía simple del abdomen no- table hepato-esplenomegalia.

Esofagografía: No se evidencian vá- rices esogógicas.

Radiografía de pelvis y fémur: Nor- males.

Electrocardiograma: Taquicardia sinu- sal.

Química sanguínea:

Fosfatasa ácida	28 u./GG.
Glucosa:	85
Urea	41
Creatinina	0.52
Transaminasas	
Oxalacética:	4
Pirúvica:	2
Índice itérico:	5.7
Colesterol total	110
Lípidos totales:	370 mlg. %

Examen de Orinas: normales.

Hematocrito: 35%, Leucocitos: 7.650, Cayados: 3, Segmentados: 56, Eosinófi- los: 11, Monocitos: 3, Linfocitos: 27, Pla- quetas: 129.000. Morfología de eritrocí- tos: ligera anisocitosis.

Punción medular (ilíaco): en una muestra satisfactoria se encuentra celu- laridad normal. Se observa un infiltrado difuso de células de Gaucher.

DISCUSION:

Los lípidos del plasma son regulados en su concentración por procesos hor- monales y nerviosas en íntima relación con el metabolismo de los hidratos de Carbono. (2)

Los Espingolípidos.— Son esteres de ácidos grasos cuya base es la Espingosi-

na en combinación con varios grupos químicos.

El depósito anormal de Espingolípi- dos en diversas partes del organismo da origen a enfermedades debidas a defecto del metabolismo del lípido determinan- te.

- a) Esfingomielina: Enfermedad de Nie- man Pick.
- b) Cerebrósidos: Enfermedad de Gau- cher.
- c) Gagliósidos: Enfermedad de Tay- Sachs.
- d) Sulfátidos: Leucodistrofia metacro- mática.

a) **La Esfingomielina** del Nieman Pick se deposita en sistema nervioso, en retículo endotelio y en cel. parenquima- tosas.

b) Los glucolípidos del grupo de los cerebrósidos de la Enfermedad de Gaucher, se acumulan en tejido retículo endotelio del bazo, hígado, médula ósea y en otras visceras, se han descrito en pulmón y corazón. En los casos de forma infantil temprana existen alteracio- nes inespecíficas en sistema nervioso.

c) **Los gangliósidos** de la idiocia amaurotica familiar (Tay Sachs) se depo- sitan especialmente en sistema nervioso.

d) **Los sulfátidos** de la leucodistro- fia metacromática tienen una distribu- ción más generalizada en sistema ner- vioso, bazo, hígado, riñones.

FORMAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER:

Este trastorno genético con deficien- cia de la Betacerebroxidasa y el consi- guiente acumulo de Cerebrósidos en Re- tículo endotelio, puede dar diferentes variantes en su presentación (3).

- Tipo 1: Crónica no neuropática.
- Tipo 2: Aguda neuropática.
- Tipo 3: Subaguda neuropática.

Sintomatología: Tipo 1 Crónica:

No afecta el sistema nervioso.

Su frecuencia es mucho mayor que los otros dos tipos y su iniciación en edad escolar o épocas posteriores.

El depósito de los glucocerebrósidos en las células retículoendoteliales que aumentan continuamente en número y alteran la función y estructura de los órganos afectados en lo que determina su sintomatología la cual está dependiendo especialmente del bazo, médula ósea, huesos, hígado, piel, escleróticas y corazón.

Analizaremos esta sintomatología por el compromiso de estos diferentes órganos:

Bazo:

La esplenomegalia progresa hasta tamaños que pueden producir problemas de tipo mecánico dentro de la cavidad abdominal es la característica de esta enfermedad, y puede ser su signo inicial.

Su borde es liso, duro, no doloroso a la palpación.

Esta hipertrofia puede determinar un hiperesplenismo importante que a más de la depresión de la médula ósea, produce anemia leucopenia, trombocitopenia que puede dar sintomatología Hematológica.

Médula Osea:

El aumento del número de células con depósitos lipídicos va a ser la causa de la depresión de su función hematológica y de un aumento de presión que va a afectar a su continente que son los huesos.

Huesos:

Puede existir un aumento en su porción medular con adelgazamiento de la cortical, rarefacciones óseas se hacen presentes, lo mismo que fracturas espontáneas y deformaciones articulares.

El fémur es más afectado pero también otros huesos largos y vértebras. Los dolores óseos son la consecuencia de estos problemas y el tratamiento al menos paliativo se impone ante estos problemas.

Hígado:

Hay aumento de esta víscera pero no llega a ser tan importante como la esplenomegalia. Puede evolucionar hacia cirrosis con extensos focos de eritropoyesis.

Estos dos últimos síntomas se presentan en pacientes con larga evolución.

Pulmones:

La infiltración difusa del séptum alveolar da una imagen nodular difusa a la radiografía pulmonar y puede dar a la larga una hipertensión pulmonar, en los casos de evolución prolongada.

Corazón:

Las lesiones cardíacas son raras solo en algunas ocasiones pocas células de Gaucher pueden aparecer en el miocardio. Las pericarditis reportadas son más debidas a hemorragia intrapericárdica debida a la diatesis hemorrágica de esta enfermedad.

Riñones:

Lesiones focales han sido descritas como hallazgos de autopsia en algunos casos.

La Piel:

De la cara puede tomar un color pardo.

Conjuntivas:

Pueden presentar pinguécula.

TIPO 2: AGUDA NEUROPATICA:

Aparece en edad de lactancia hacia el sexto mes, hay un severo compromiso nervioso con afectación de diversos

pares craneales: estrabismo, espasticidad, disfagia están presentes. La toma de alimentos es deficiente y la evolución hacia la descerebración y la muerte sucede antes del año. La lesión encefálica es degenerativa e inespecífica. No se han encontrado células de Gaucher a ese nivel.

Puede asemejarse al Niemann Pick.

TIPO 3: SUBAGUDA NEUROPATICA:

El compromiso neurológico igual a la anterior con una evolución tórpida de mayor duración que da una supervivencia hasta los 2 y 6 años.

DIAGNOSTICO:

Hallazgo de las células de Gaucher en médula ósea o en tejido aspirado de bazo.

Aumento de la fosfatasa ácida.

Radiografía de Huesos largos especialmente de fémur demostrativas de la expansión de la medular con adelgazamiento de la cortical.

Radiografía Pulmonar.—En los casos de infiltración del parénquima, la apariencia micronodular difusa puede estar presente.

El diagnóstico hematológico de la enfermedad de Gaucher.

El hallazgo característico es una severa hiperplasia reticular generalizada, con células repletas de glucosil-ceramida.

La célula de Gaucher es muy característica y permite el diagnóstico con bastante seguridad. Su tamaño es de 20 a 80 micras de diámetro, su forma redondeada, ovalada o alargada, con uno o más núcleos pequeños excéntricos. Su citoplasma ha sido comparado a papel higiénico arrugado y posee múltiples fibrillas onduladas, las cuales son, en realidad, conjuntos de estructuras tubulares, como se ha podido comprobar en estudios de microscopía electrónica. (4).

En la tinción común con Wright Giemsa el citoplasma aparece de color rosado claro, con un aspecto espumoso, como panal de abejas o similar al queso suizo. Las diversas técnicas de tinción de lípidos desgraciadamente no ayudan a diferenciar las células de Gaucher de otros trastornos de acumulación de lípidos.

Estas células típicas están presentes en todo el organismo, pero su mayor concentración se observa en bazo, hígado, médula, ganglios y en los capilares alveolares del pulmón. (5).

En el caso presente las células reticulares características fueron observadas tanto en el material obtenido por aspiración medular como en la aspiración esplénica, en gran número.

Su confusión con las células llamadas de Niemann-Pick (las cuales no solo existen en esta enfermedad caracterizada por el acúmulo de esfingomielina, sino en casi todas las demás lipodosis, a excepción del Gaucher), es improbable, pues se trata de células espumosas llenas de gotitas birrefringentes. (6).

Además en la enfermedad de Niemann-Pick se observan linfocitos y monocitos vacuolados en sangre periférica. (3). La disfunción medular ocasionada por la proliferación de estas células reticulares conduce a diversos grados de pancitopenia.

La trombocitopenia, que con frecuencia constituye uno de los problemas clínicos más sobresalientes en el Gaucher, es acentuada por el secuestro de plaquetas que ocurre en el bazo aumentado de tamaño. En ocasiones este problema conduce a la realización de una esplenectomía, aunque hay pacientes que no sufren trastornos por muchos años a pesar de mantener cifras de plaquetas inferiores a 50.000 (7).

TRATAMIENTO:

No hay un tratamiento específico. Estas células de Gaucher no son radiosensibles.

Los corticoides y la irradiación pueden ser paliativos para los dolores y deformaciones óseas.

La Esplenectomía: En caso que exista un gran hipererplenismo con su pancitopenia, puede determinar esta indicación o cuando la gran esplenomegalia esté ocasionando problemas mecánicos en la cavidad abdominal o el riesgo de una rotura traumática de la víscera.

Las complicaciones del acto quirúrgico en esta enfermedad son más frecuentes que en pacientes sometidos a esta operación por otras patologías.

Luego de la esplenectomía se ha observado aumento de la hepatomegalia y reducción del crecimiento físico (8).

El reemplazamiento de la enzima deficitaria por glucocerebroxidasas, purificada, aislada de placenta humana ha sido experimentado, obteniéndose luego de su infusión endovenosa un significativo descenso de los niveles de glucocerebrosidos en tejido hepático y en los eritrocitos.

La tolerancia a este tratamiento fue satisfactorio (9).

En todo estudio experimental igualmente con glucocerebroxidasas purificadas de tejidos de placenta se obtuvo disminución del acúmulo lipídico en relación a la cantidad de enzima administrada (10).

Igualmente se ha realizado inyección de liposomas conteniendo de la función de tejido retículo endotelial y disminución de tamaño de hígado (11).

Estos estudios iniciales en pocos pacientes indican la posibilidad de que una terapéutica de reemplazo enzimático, pueda dar una esperanza de tratamiento en los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher sin compromiso neurológico.

Evolución.—

En la forma crónica (sin compromiso neurológico) esta puede ser de muchos años y su sintomatología estará condicionada por la infiltración lipídica en los diferentes órganos.

En los dos pacientes estudiados no se llegó a indicar la esplenectomía por el grave riesgo quirúrgico que ella implica y la aceptable pancitopenia que representaron.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Wintrobe, Clinical Hematology 7ma. Edición. Lea y Fediger Filadelfia 1974.
- (2) Cooke.— Bases fisiológicas en la práctica pediátrica, Trastorno del metabolismo de los lípidos, 1.357, Salvat editores 1970.
- (3) Nelson, Vaughan. Tratado de Pediatría, Lipidosis, 453. Salvat editores 1973.
- (4) Nathan, D. y Oski, F.: Hematology of infancy and Childhood. Saunders, Philadelphia 1974.
- (5) Boggs, D.R. y Wintrobe, M.M. en Principles of Internal Medicine de Harrison. 7ª Edición. 1974 Mc. Graw-Hill.
- (6) Lee, R.R. y col: Gaucher's disease: Clinical, Morphologic and pathogenetic considerations. PATHOL ANN 1977; 12:2 (309-339).
- (7) Wenger, D.A. y col: Synthetic substrate beta-glucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. CLIN GENET 1978; 13:2 (145-153).
- (8) Tihen, K. Y. y col: Gaucher Typ 1. Beschreibung von erkrankten Geschwistern vor und nach Splenektomie. CHIR PRAXIS 1977; 23:2 (232-331).
- (9) Replacement therapy for inherited enzyme deficiency use of purified Glucocerebrosidase in Gaucher's disease the New England journal of Medicine 291: (989-993), 1974.
- (10) Enzyme Replacement Therapy in Gaucher's and Fabry's Disease: annals of Clinical and Laboratory Science. Vol. 7 Nº 3 (251-253). 1977.
- (11) Treatment of Gaucher's Disease With liposome-Entrapped Glucocerebrosidase: Betagluco-sidase, Lancet, (116-117) July 1977.