Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría, XXVI, 439, 1985

Enfermedad de Gaucher: Revisión y aportación de dos casos de la forma crónica no neuropática.

ALVAREZ APARICIO, E.; GARCÍA GONZÁLEZ, P.; FLORES SERRANO, J.; MATEOS CAÑIZAL, M. y SALAZAR VILLALOBOS, V.

RESUMEN: Se describen dos casos de enfermedad de Gaucher crónica no neuropática tipo 1 observados recientemente.
Los autores comentan las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de esta glucocerebrosidosis.
Por último, consideran los aspectos terapéuticos de la enfermedad de Gaucher y el futuro de la terapéutica sustitutiva con beta-glucosidasa de procedencia humana.
PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE GAUCHER. GLUCOCEREBRÓSIDOS. BETAGLUCOSIDASA. FOSFATASA ÁCIDA SÉRICA.

GAUCHER'S DISEASE: REVIEW AND REPORT OF TWO CASES WITH THE NON-NEUROPATHIC FORM (SUMMARY): Two cases of chronic non neuronopathic Type 1 Gaucher's disease observed recently is described.
Authors comment clinical, radiological and anatomopathological characteristics of this glucocerebrosidosis.
Finally, therapeutical aspects and the future of the substitutive therapeuticas Gaucher's disease with human beta-glucosidase are considered. KEY WORDS: GAUCHER'S DISEASE. GLUCOCEREBROSIDE. BETA-GLUCOSIDASE. SERUM ACID PHOSPHATASE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher tiene un siglo de historia, ya que la primera descripción fue hecha en 1882 por el autor del mismo nombre. Sus manifestaciones clínicas fueron pronto bien conocidas, pero la naturaleza

Departamento de Pediatría (Prof. V. Salazar). Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

misma de la enfermedad y sus bases bioquímicas son aspectos que han pasado por numerosas vicisitudes hasta llegar al concepto actual de enfermedad lisosomal.

En este trabajo se revisan y se comentan dos casos enormemente expresivos de enfermedad de Gaucher tomando como base la bibliografía que sobre el particular ha aparecido en los últimos años.

Casos clínicos

1.ª observación: F.G.B., varón de 13 años. Hijo de padres sanos consanguíneos en tercer grado, tiene dos hermanos menores que viven sanos; una cuarta gestación quedó interrumpida al cuarto mes.

Hasta el segundo año de vida todo fue normal. A partir de entonces padece catarros frecuentes con fiebre y expectoración ocre. Entretanto el crecimiento se enlentece y cuando a los cuatro años deciden hacer una consulta médica presentaba una notable hipotrofia ponderoestatural y abombamiento del abdomen.

Resulta difícil reconstruir los acontecimientos de los últimos nueve años en los que, según pudo saberse, recibió esteroides y sales de antimonio, amén de muchos «remedios» poco ortodoxos.

En el momento actual el hábito corporal es muy peculiar (fig. 1). Talla y peso inferiores a P3. Tórax deformado por procidencia esternal, cifoescoliosis dorsal e hiperlordosis lumbar. Abdomen distendido irregularmente por un bazo duro, no doloroso, que rebasando la línea media se extiende de hipocondrio izquierdo a fosa ilíaca derecha. Pigmentación cutánea amarillo sucia y mucosas pálidas. Soplo sistólico funcional.

Estudio complementario: Anemia hipocrómica y microcítica con reticulocitosis del 60 ‰. Plaquetas 50.000/mm. cúbico. Coombs directo negativo. Sideremia 80 gammas/100 ml. Colemia normal. No hay pigmentos ni sales biliares en orina. Electroforesis de Hb normal. Proteinograma, enzimas hepáticos, alfa-1-antitripsina, uremia, glucemia, cromatografía de aminoácidos y azúcares en suero y orina normales. Alfa-fetoproteína negativa. Actividad protrombínica del 73 %. Lípidos totales y colesterol discretamente bajos; aumento de lipoproteínas VLDL y descenso de las HDL.

Mielograma: presencia de grandes células, algunas mutinucleadas, de citoplasma azul en tinciones por Giemsa. Son PAS positivas y la reacción

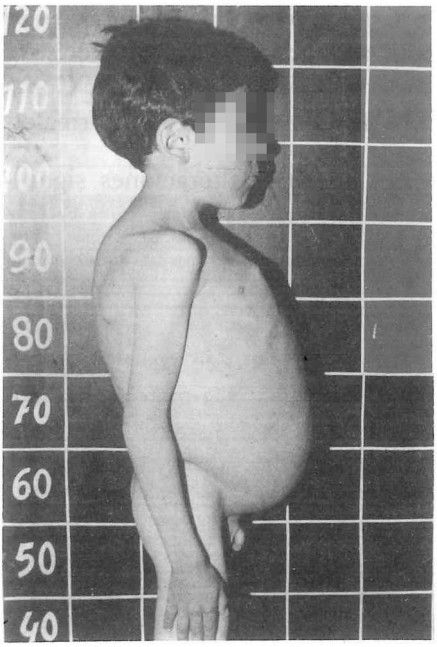


FIG. 1. *Hipotrofia ponderoestatural, deformidad torácica y gran distensión abdominal (1.ª obs.).*

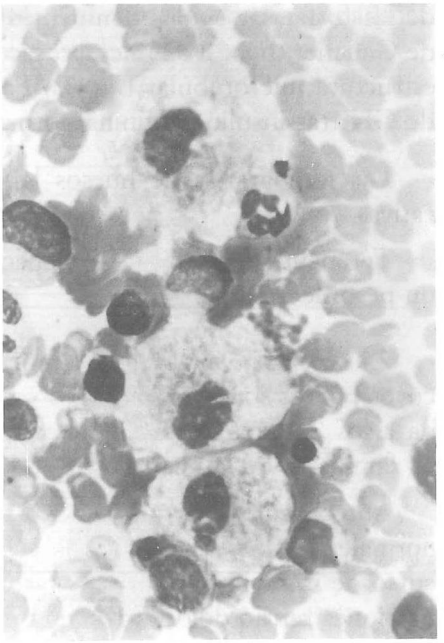


FIG. 2. *Células de Gaucher en m.o. vistas al microscopio óptico (1.ª obs.).*

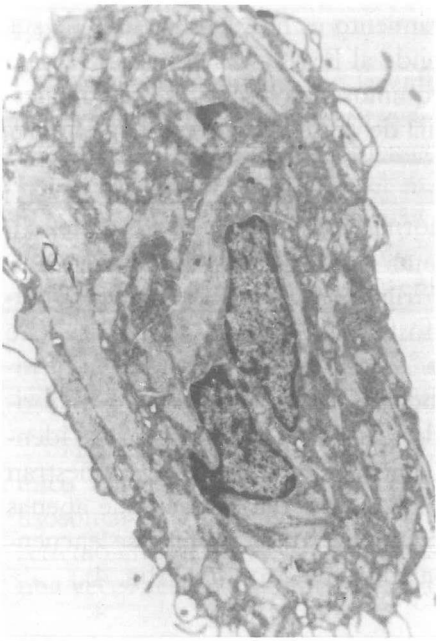


FIG. 3. *Células de Gaucher vistas al microscopio electrónico (1.ª obs.).*

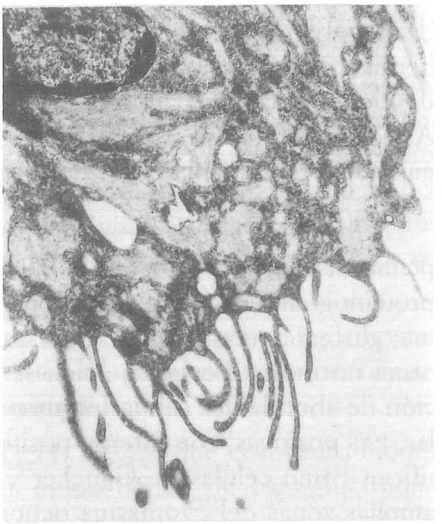


FIG. 4. *Microscopio electrónico: detalle del material tubular en una célula de Gaucher (2.ª obs.).*

de las fosfatasas ácidas también es positiva. Se identifican como células de Gaucher (fig. 2). Al microscopio electrónico presentan la característica estructura microtubular (fig. 3). Fosfatasa ácida sérica 64 mu/ml. Curva de GH tras insulina-arginina normal. Los 17-OH y 17-CS son normales.

Las radiografías de huesos largos no muestran alteraciones significativas.

Terapéutica: Se decide esplenectomía, alcanzando la pieza operatoria un peso de 3.100 g.

2.ª observación: M.M.M., de 5 años, es la menor de tres hermanos cuyos padres son jóvenes, sanos y no consanguíneos. Tía materna fallecida a los 26 años de proceso tumoral mediastínico. Epistaxis frecuentes en familiares de la misma línea.

Antecedentes personales: gestación, parto y desarrollo psicomotor normales. A los 9 meses crisis convulsiva coincidente con fiebre en el curso de infección urinaria. Catarros y amigdalitis de repetición. En tres ocasiones refirió dolor agudo en miembro inferior derecho que fue interpretado como reumatismo poliarticular agudo y cedió en pocos días con analgésicos, aunque una vez le fue inmovilizada la pierna.

A la familia le preocupa que desde el primer año de vida tiene palidez, anorexia, vientre grande y el crecimiento es más lento que el de sus hermanos. En efecto, el peso corresponde al P3 y la talla está por debajo de dicho percentil. Palidez cutánea, equimosis en ambas crestas tibiales. Abdomen globuloso, con hepatomegalia de dos centímetros y esplenomegalia de tres. Articulaciones normales.

Estudio complementario: anemia normocrómica-normocítica y leucopenia discretas; plaquetas 200.000/mm. cúbico. Eritrosedimentación, proteinograma, inmunoelectroforesis, triglicéridos, colesterol, lipidograma, glucemia, uremia, transaminasas, fosfatasas alcalinas y sistemático de orina normales. Fosfatasa ácida sérica 27 mu/ml. Médula ósea: infiltración de abundantes células espumosas con citoplasma de estructura fibrilar, PAS positivas, con intensa positividad para la fosfatasa ácida. Se identifican como células de Gaucher y al microscopio electrónico muestran amplias zonas del citoplasma ocupadas por material tubular que apenas permite ver elementos típicos lisosomales. Entre los túbulos se encuentran finas granulaciones, ribosomas y algunas mitocondrias (fig. 4).

En el examen radiológico se aprecia discreto retraso de la edad ósea y expansión diafisaria del tercio distal de ambos fémures (fig. 5).



FIG. 5. *Ensanchamiento de la diáfasis femoral (2.ª obs.)*

DISCUSIÓN

En el conocimiento de la enfermedad de Gaucher hubo momentos decisivos que pueden resumirse así (1): En 1907 Marchand pensó en una tesaurismosis del retículo esplénico. Pick, Epstein y Thannhauser reconocieron el carácter lipídico del material depositado y Lieb lo identificó con los cerebrósidos; entre 1934 y 1940 Aghion y Halliday precisaron que se trataba de un glucocerebrósido, que más tarde empieza a ser cuantificado en el suero de los enfermos (2).

Ya en la década de los sesenta Brady, Kanfer y Shapiro (3) demostraron que existía una deficiencia enzimática y la enfermedad empieza a ser concebida como un error innato del metabolismo.

Hoy se admite (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) que el sustrato bioquímico de la enfermedad de Gaucher es un déficit de beta-glucosidasa lisosomal y el consiguiente acúmulo de ceramidaglucosa en las células retículo-endoteliales. El defecto se heredaría con carácter autosómico, una veces recesivo y otras dominante con penetración incompleta (14).

Hay una forma crónica, no neuropática, que se denomina tipo 1 y es propia aunque no exclusiva del adulto. En contraposición está el tipo 2, que corresponde a la forma neuropática infantil, de curso agudo. Las clasificaciones actuales (13, 15, 16, 17) admiten el tipo 3 como forma intermedia, juvenil, subaguda, preferentemente visceral.

Nuestras dos observaciones corresponden al tipo 1 y en ambas están presentes la mayoría de los hechos clínicos, biológicos e histológicos que caracterizan la enfermedad. Como en el primer caso la enfermedad ha tenido una evolución más prolongada el retraso del crecimiento y las deformidades esqueléticas son más evidentes; sin embargo la característica imagen diafisaria en matraz de Erlenmeyer es más llamativa en el segundo.

Sólo el primero de los enfermos, portador de un bazo gigante, presentaba claros signos de hiperesplenismo. A pesar del tamaño del bazo no había evidencia de hipertensión portal, que la mayoría de los autores señalan como infrecuente (18).

La fosfatasa ácida sérica estaba considerablemente elevada en ambos casos, pero de manera especial en el primero. Experimentó un descenso de más del 50 % después de la esplenectomía. Diferentes autores (9, 19) aluden a este fenómeno y lo relacionan directamente con el isoenzima 5 de la fosfatasa ácida, que descendería de forma paralela a la citolisis que acompañaba al hiperesplenismo.

Al examinar la médula ósea de ambos pacientes al microscopio óptico y electrónico aparece la estructura celular que describe la generalidad de los autores (17, 20, 21) y permite, junto al resto de los datos clínicos y biológicos, diagnosticar la enfermedad sin ningún género de dudas. Debe tenerse en cuenta sin embargo que Bhawan, Fox y col. (22, 23) han señalado la presencia de células similares a las de Gaucher en tumores de células granulares y en algunos casos de leucemias linfocíticas crónicas.

En relación con la terapéutica, en el primer caso había una clara indicación de esplenectomía de acuerdo con los criterios de Shiloni (24), que son ampliamente admitidos: anemia, trombopenia y demás síntomas de hiperesplenismo; molestias por compresión medular y dolor óseo. En el segundo caso se consideró más prudente, como es lógico, la conducta expectante. De hecho en la práctica el tratamiento es puramente sintomático las más de las veces.

En el momento actual se ensaya el tratamiento sustitutivo con beta-glucosidasa procedente de lisosomas compatibles (25). Más porvenir

ofrece aún el empleo del enzima purificado obtenido a partir de placentas humanas. Con este proceder algunos autores (20, 26, 27, 28, 29) han logrado una remisión parcial de los síntomas con pocos efectos indeseables.

Durante el seguimiento de los enfermos no han surgido complicaciones dignas de mención. La calcificación del pericardio descrita por Tamari (30) es excepcional. Los signos de compresión medular, que en opinión de Markin y col. (31) son de observación frecuente en los casos de larga evolución, tampoco aparecieron en el primero de los enfermos a pesar de la gran deformidad de su columna vertebral.

BIBLIOGRAFIA

1. STAMBURY, J. B.; WYNGAARDEN; J. B. and FREDRICKSON, D. S.: *Metabolic basis of inherited diseases*. 3d Ed. McGrow Hill Ed. New York, 1973.
2. POLONOVSKI, J. et PETIT, M.: *Dosage des cérébrosides du sérum sanguin*. Ann. Biol. Clin., 1963; 21: 583.
3. BRADY, R. O.; KANFER, J. N. and SAPIRO, D.: *Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1965; 18: 221.
4. BEUTLER, E.; KULH, W.; MATSUMOTO F. and PANGALIS, G.: *Brief definitve report: acid hydrolases in leukocytes and platelets of normal subjects and in patients with Gauchers's and Fabry's disease*. J. Exp. Med., 1976; 143: 975.
5. DE DUVE, C. and WATTIAUX, R.: *Functions of lysosomes*. Ann. Rev. Physiol., 1966; 28: 435.
6. DURAND, P.; BORRONE, C.; GATTI, R. y LOZANO, M. J.: *Bases bioquímicas de los aspectos hematológicos en las enfermedades por acúmulo de glucolípidos, muco y polisacáridos*. Bol. S. Vasco Nav. Ped., 1974; 35, 9: 151.
7. FREDRICKSON, D.S. and SLOAN, H. R.: *Glucosyl ceramide lipoidoses: Gaucher's disease*. In *Metabolic Basis of inherited Disease*. 3d Ed. J. B. Stambury, J. B. Wyngaarden and D. S. Fredrickson. Mc Grow Hill Ed. New York, 1972.
8. GAJDOS, A.: *Médecine et Biochimie (Problèmes d'actualité)*. Masson and Cie Edit. Paris, 1971.
9. GINNS, E. I.: *Isoenzymes of beta-glucosidase: determination of Gaucher's disease phenotypes*. Isoenzymes Curr. Top. Biol. Med. Res., 1983; 11: 83.
10. GINNS, E. I.: *Determination of Gaucher's disease phenotypes with monoclonal antibody*. Clin. Chim. Acta, 1983; 131: 283.
11. HERS, H. G.: *Inborn lysosomyal diseases*. Gastroenterology, 1965; 48: 625.
12. KARAZEH, A.: *Physical and kinetic properties of beta-glucosidase in Gaucher's disease*. J. Inherited Metab. Dis., 1983; 6: 101.
13. VERITY, M. A. and MONTAIS, R. M.: *Infantile Gaucher's disease. Neuropathology acid hydrolasa activities and negative starning observations*. Neuropédiatrie, 1977; 8: 89.

14. HSIA, D. Y.; NAYLOR, J. and BIGLER, J. A.: *The genetic mechanism of Gaucher's disease.* In S. M. Aronson and B. W. Volk: *Cerebral sphingolipoidosis.* Academic Press. New York, 1962.
15. MONTEJO BARANDA, M.: *Enfermedad de Gaucher tipo 1 adulto no neuropática.* Rev. Clín. Esp., 1984; 172: 293.
16. PETERS, S. P.; LEE, R. E. and GLEW, R. H.: *Gaucher's disease. A review.* Medicine, 1977; 56: 425.
17. WINKELMAN, M. D.: *Non-infantile neuronopathic Gaucher's disease: a clinicopathologic study.* Neurology, 1983; 33: 994.
18. FELLOWS, K. E.; GRAND, R. J.; COLODNY, A. H.: *Combined portal and venacabal hypertension in Gaucher's disease: the value of preoperative venography.* J. Pediat., 1975; 87: 739.
19. MERCER, D. W.; PETERS, S. P. and GLEW, R. H.: *Acid phosphatasa isoenzymes in Gaucher's disease.* Clin. Chem., 1977; 23: 631.
20. COHN, R.; YANDRASITZ, J. R. and LANGE, B.: *Isolation of Gaucher cells from bone marrow.* J. Pediat., 1977; 90: 596.
21. TURESSON, I. and RANSING, A.: *Gaucher's disease and benign monoclonal gammapathy: A case report with immunofluorescence study of bone marrow splen.* Acta Med. Scan., 1975; 197: 507.
22. BHAWAN, J.: *Gaucher-like cells in a granular cell tumor.* Hum. Pathol., 1983; 14: 730.
23. FOX, H.: *Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible pathogenetic link between Gaucher's disease and B-cell proliferations?* Cancer, 1984: 54: 312.
24. SHILONI, E.: *The role of splenectomy in Gaucher's disease.* Arch. Surg., 1983; 118: 929.
25. BELCHETZ, P. E.; BRAIDMAN, I. P.; CRAWLEY, Ch. W. and GREGORIADIS, G.: *Treatment of Gaucher's disease with lysosome-entrapped glucocerebroside: beta-glucosidases.* Lancet, 1977; 2: 116.
26. BEUTLER, E.; GUINTO, E. and KUHL, W.: *Placental acid hydrolase purification on concanavalin A-sepharose.* Lab. Clin. Med., 1975; 85: 672.
27. BRADY, R. O.; PENTCHEW, P. G.; GAL, A. E.; HIBBERT, S. R. and DEKABAN, A. S.: *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease.* N. Engl. J. Med., 1974; 291: 989.
28. DALE, G. L. and BEUTLER, E.: *Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: a rapid highfield method for purification of glucocerebrosidase.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976; 73: 4.672.
29. PENTCHEV, P. G.: *Inmunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease.* Am. J. Hum. Genet., 1983; 35: 621.
30. TAMARI, I: *Unusual pericardial calcification in Gaucher's disease.* Arch. Intern. Med., 1983; 143: 2.010.
31. MARKIN, R. S.: *Spinal cord compression secondary to Gaucher's disease.* Surg. Neurol., 1984; 21: 341.