

11237

67
rej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

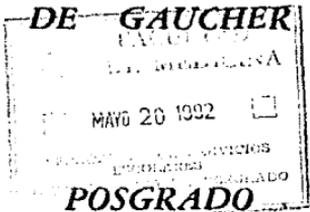
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez"

ENFERMEDAD DE GAUCHER

TESIS CON
PARRAFO

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título en la Especialidad de
PEDIATRIA MEDICA
p r e s e n t a
DRA. LILIANA FUMINAYA TIRADO



Asesor de Tesis: Dr. José Domingo Gamba Marrufo



México, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	PAGINA
I .- INTRODUCCION.....	1
II.- MATERIAL Y METODOS..	9
III- RESULTADOS.....	10
IV.- DISCUSION.....	13
V.- CONCLUSIONES.....	15
VI.- BIBLIOGRAFIA.....	16

I. INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher es un padecimiento familiar, que tiene como característica principal el almacenamiento de glucolípidos en su mayor parte glucocerebrósidos que se acumulan en los histiocitos de hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. (1).

Fue descrita en 1881 por Gaucher, cuando realizó la tesis para graduarse como médico y él cataloga la enfermedad como un epiteloma primario del bazo. Collier en 1885, Picou y Ramond en 1886, consideraron a la enfermedad como una neoplasia; Bovaird concluye que se trata de una hiperplasia de bazo, hígado y nódulos linfáticos de origen tóxico, aunque observaban incidencia familiar del padecimiento. En 1913, Mandelbaum y Downey sugirieron que se trataba de una enfermedad del sistema reticuloendotelial posiblemente condicionado por una alteración metabólica. Epstein y Lieb demostraron en 1924, que la sustancia intracelular era un cerebrósido. En 1927, Oberling y Woringer reconocieron la forma aguda; en 1934, se demostró que diversos tejidos de los pacientes con enfermedad de Gaucher contenían en gran cantidad un esfingolípido específico (betaglucocerebrósido). De 1965 a la fecha es cuando más se han publicado estudios tendiente a aclarar los trastornos enzimáticos, histoquímicos y morfológicos de la enfermedad. (2).

La enfermedad de Gaucher resulta del depósito de glucocerebrósido en varios órganos y tejidos del cuerpo, fundamentalmente en las células reticuloendoteliales; esto va en función de la disminución en la actividad de la enzima galactocerebrósidas.

Actualmente se distinguen ciertas particularidades de la molécula de glucocerebrósido tales como:

1- El núcleo de la molécula tiene alcohol alifático de 10 carbonos de cadena larga, definido como esfingosina.

2- Varias cadenas largas de ácidos grasos están unidas a la esfingosina por enlaces N-acylos.

3- La glucosa está unida por enlaces glicosídicos, reunidos a carbón B-1 de esfingosina con un ácido graso en unión al N-acylos. La ceramida es un residuo monosacárido, agregado por una unión glicosídica y se denomina cerebrósido.

En el tejido normal el cerebrósido más común es el galactocerebrósido, este se encuentra en concentraciones más altas

en la mielina del sistema nervioso central. (2).
Se estudió el cerebro de un niño de 17 meses de edad con enfermedad de Gaucher infantil y apraxia oculomotora, por microscopía electrónica y luminosa, reportando esta última grandes acúmulos perivasculares de células de Gaucher en el lóbulo frontal de la materia blanca, además de severa pérdida neuronal en la corteza calcarina y el núcleo dentado del cerebelo y nódulos microgliales en el tallo cerebral. La microscopía electrónica demostró inclusiones citoplásmicas intraneuronales, conteniendo túbulos gemelos característico de la enfermedad de Gaucher tanto en el núcleo oculomotor como en la corteza. (3).
Los pacientes con enfermedad de Gaucher presentan un defecto por hidrolizar la unión B-glicosídica mediante substratos artificiales bajo condiciones muy estrictas; los materiales que pueden utilizarse como fuente de la enzima son: leucocitos, fibroblastos cultivados o tejidos como bazo o hígado, controlando cuidadosamente las condiciones de ensayo.
Se han hecho varias observaciones sobre el aumento de la fosfatasa ácida en la enfermedad de Gaucher, no hay una explicación lo bastante satisfactoria para decir porqué está elevada la fosfatasa ácida tanto en las células de Gaucher como en el plasma y también se ignora porqué no hay elevación en los pacientes heterocigóticos. Se ha postulado lo siguiente:
a.- Los niveles elevados de fosfatasa ácida sérica se deben al derrame de células de Gaucher en el bazo. b.- Existen diferencias entre la fosfatasa ácida sérica de las células de Gaucher en el bazo y del suero, lo que puede explicarse por el derrame o fuga selectiva de una isoenzima única de fosfatasa ácida a partir de las células de Gaucher hasta el suero. (2).

Aún no se conocen los aspectos genéticos de la enfermedad, existen casos de mutación espontánea que posteriormente parecen transmitirse como rasgo autosómico recesivo, pero existen casos en los cuales se presentan un rasgo autosómico dominante aberrante. Se menciona que se puede predecir la severidad de la enfermedad de Gaucher mediante la identificación de mutaciones de los niveles de DNA. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa para detectar cuatro mutaciones en el DNA en 47 pacientes sin relación, con enfermedad de Gaucher tipo I, dos de las mutaciones 1226 y 1448 y la nueva mutación representando el cruzamiento entre el gen cerebrocidasa y sus pseudo-genes fueron encontrados. La mutación 1226 se asoció con el fenotipo medianamente clínico y la mutación 1448 con un fenotipo más severo.
La mutación 1226 es la causa más común de enfermedad de Gaucher en

pacientes judíos. (4).

Su incidencia familiar está bien establecida en grupos familiares portadores de la enfermedad, aproximadamente un tercio de los miembros tienen probabilidad de estar afectados, no parece existir predilección por ningún sexo. Existe una llamativa preponderancia en personas descendientes de judíos y mayor prevalencia en Judíos Askenazies. (5).

La enfermedad de Gaucher se ha subdividido en 3 formas o tipos clínicos y de acuerdo a cada tipo depende la sintomatología y la signología.

Tipo 1 o forma adulta crónica no neuropática: Es la más común, en estos pacientes no hay manifestaciones en el sistema nervioso central. Por lo regular aparece entre la segunda y cuarta década de la vida, la severidad clínica es variable; algunos pacientes fallecen en la tercera década de la vida, mientras otros llevan su vida relativamente libre de síntomas por siete u ocho décadas.

Su comienzo es insidioso en la infancia, con dolor intenso en miembros superiores e inferiores, acompañado de fiebre elevada, distensión abdominal y esplenomegalia y más tarde hepatomegalia, anemias con sangrados por trombocitopenia y erosión cortical de los huesos largos. Los síntomas esqueléticos más frecuentes son dolor en la cadera, rodillas, hombros y columna vertebral, estas alteraciones son debidas a infiltración y al reemplazo de las trabéculas óseas por células reticulares cargadas de queratina lo que ocasiona fracturas patológicas, colapso vertebral así como necrosis avascular con osteomielitis. Otra manifestación esquelética de la enfermedad de Gaucher es la crisis ósea, la cual se caracteriza por dolor intenso de comienzo agudo en la extremidad asociada con dolor, enrojecimiento, tumefacción y dolor a la presión localizados e incapacidad para usar la extremidad. (1,2,6).

La piel adquiere una coloración parda amarillenta con engrosamiento de las conjuntivas. La causa de la muerte sobreviene por lo regular debido a problemas pulmonares. Tipo 2 o forma neuropática Aguda infantil: Este tipo es fulminante, se puede presentar en los primeros 6 meses de vida. Al inicio de la enfermedad hay estrabismo y parálisis de músculos extraoculares, con reflejos palpebrales lentos así como de succión y náuseas; posteriormente hay detención del crecimiento y el desarrollo, retardo mental, ataque al estado general, el abdomen se encuentra prominente, hay hepato y esplenomegalia. El ataque neurológico consiste en extensión y retroflexión de la cabeza, con hipertrofia y espasticidad final y signos plantares extensores.

Algunos niños presentan crisis convulsivas, nistagmo y dificultad respiratoria progresiva. La muerte ocurre antes del año de edad. Se reporta un caso de un niño Árabe con enfermedad de Gaucher tipo 2 en donde su presentación clínica fue inusual ya que aunque presentó un daño neurológico severo, marcada hepatoesplenomegalia que es característico de esta enfermedad, también presentó una cardiomiopatía congénita y disfunción tubular renal. Lo anterior sugiere que esta variedad de manifestaciones puede ser descrita como las consecuencias del acúmulo de glucocerebrosidasa dentro de los macrófagos en el sistema reticuloendotelial. (2,6,7).

Tipo 3 o forma neuropática subaguda juvenil: Por lo regular aparece en adultos jóvenes; sin embargo, se ha observado en edades comprendidas entre los 40 y los 50 años, aunque esto es la excepción. El ataque se localiza en el sistema reticuloendotelial y el neurológico es menor que en la forma infantil. Puede haber hepatoesplenomegalia progresiva, anemia, trombocitopenia y hemorragias. Hay alteraciones de la conducta, retraso mental y convulsiones, con extrapiramidismo, manifestado por atetosis, distonia e hipertonia.

Estos pacientes sobreviven más que los que padecen la forma aguda ó tipo 2, se ha llegado a considerar como un puente entre las dos formas clínicas descritas. (2).

El estudio de la correlación entre la actividad de la glucocerebrosidasa y el grado de severidad de la enfermedad, han permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- 1.- La actividad de glucocerebrosidasa en los tejidos de los pacientes con la forma infantil es menor del 9% de la encontrada en controles normales.
- 2.- Los pacientes con forma juvenil tienen actividad de 10-17% del nivel normal de actividad enzimática.
- 3.- Los pacientes con la forma adulta tienen niveles residuales de glucocerebrosidasa que pueden ser hasta del 40%.

Desde el punto de vista anatomohistológico las células de Gaucher son macrófagos que poseen citoplasma abundante, que al microscopio de luz se observa rugoso y opaco. Su distribución se encuentra en el sistema reticuloendotelial principalmente en órganos tales como bazo, hígado y médula ósea.

La esplenomegalia que se observa en este padecimiento se debe a la expansión de la pulpa roja, dada por la presencia de abundantes células de Gaucher. Se encuentra alrededor de los sinusoides, provocando obliteración de ellos y por lo tanto, hacen más lento el paso de la sangre. La exposición prolongada de la sangre en

estos sitios y la baja concentración de glucosa, contribuyen al aumento de la destrucción celular de los elementos de la sangre. (1).

Es frecuente encontrar células de Gaucher en los frotis de médula ósea, siendo un hallazgo constante cuando hay esplenomegalia; lo cual ha sido el método clásico para diagnosticar la enfermedad. En las biopsias de médula ósea se pueden encontrar acumulamientos o colecciones fecales de células de Gaucher, las cuales reemplazan la médula ósea. Ocasionalmente se llegan a encontrar focos de necrosis, ya sea del hueso o de la médula ósea. La anormalidad ósea observada en la enfermedad de Gaucher es debida al reemplazamiento de la médula ósea por células de Gaucher. Provocando un adelgazamiento de la cortical. Las fracturas patológicas, como son la necrosis de la cabeza del fémur y la periostitis que imitan osteomielitis, son hallazgos comunes. (5,6).

En el hígado, las células de Gaucher se encuentran en los sinusoides y ocasionalmente pasan inadvertidas, cuando son grupos pequeños y aislados. Son células más pálidas y más grandes que los hepatocitos; la mayoría de ellas se encuentran elongadas y su citoplasma se observa estriado. Son resistentes a la diastasa y positivas al hierro. (2).

La hepatomegalia en ocasiones no es evidente, pero en aquellos casos en los que se realiza esplenectomía, pueden manifestarse secundariamente al acto quirúrgico. Las pruebas de funcionamiento hepático raramente se encuentran afectadas. No es común encontrar afectados los ganglios linfáticos en la enfermedad de Gaucher, pero cuando se encuentran afectados, su crecimiento es moderado. (7,7).

En el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Gaucher se debe tener en cuenta la signología ya mencionada, pero hay varias enfermedades que pueden cursar con rasgos clínicos similares, especialmente con hepatoesplenomegalia.

Entre ellas se encuentra la enfermedad de Niemann Pick, la cual se caracteriza por un almacenamiento de lípidos en sistema retículoendotelial, sistema nervioso y otros tejidos; el curso es brusco y semeja con frecuencia la enfermedad de Gaucher, aunque la diferencia fundamental estriba en el aspecto de la células; a la microscopía de luz ya que se observa citoplasma espumoso faltando la apariencia estriada; no hay elevación de la fosfatasa sérica ni en tejidos.

También se puede hacer el diagnóstico diferencial con padecimientos del tipo hematológico, tales como la leucemia

mielocítica crónica, hemoglobinopatías, mieloma múltiple. También se ha descrito un síndrome conocido como el histiocito azul marino, el cual se caracteriza por esplenomegalia, púrpura leve; puede presentarse acumulación de material histiocítico granular en hígado y condicionar evolución a insuficiencia hepática progresiva o bien, seguir un curso benigno. El problema bioquímico parece residir en los fosfolípidos; hay excreción urinaria anormal de sustancias afines a mucopolisacáridos. La característica histológica es que se observa citoplasma espumoso de color más azul que en el Gaucher, depósitos redondos y densos sin periodicidad considerando lipofuscina. (8).

La enfermedad de Gaucher ha sido asociada con un número de trastornos entre los que se encuentran la enfermedad de Hodgkin nodular esclerosante y se ha mencionado que puede haber una posible asociación patogenética entre los dos trastornos junto a la asociación con anemia ferropriva, pero esto todavía se encuentra en estudio. (9).

También se ha encontrado asociación con infecciones virales entre las que se encuentran las ocasionadas por virus de Epstein Barr y se describe que hay hallazgos bioquímicos y estructurales en el virus transformado de Epstein Barr en líneas celulares linfoides del tipo I de la enfermedad de Gaucher. Estas líneas celulares mostraron una severa deficiencia de glucosilceramida- β -glucosidasa en su actividad. Cuando hay presencia de numerosas membranas y cuerpos de inclusión son características de las células de Gaucher. (9).

Se menciona en la literatura asociación de la hepatitis crónica activa con enfermedad de Gaucher, aunque este es un trastorno inherente metabólico que puede causar fibrosis hepática, inflamación hepática no ocurre como parte del trastorno, se menciona el caso de una paciente femenina de 18 años con hepatitis crónica activa y coexistencia de enfermedad de Gaucher, el curso clínico de remisión y exacerbaciones de la enfermedad fue típico de una hepatitis crónica activa autoinmune y pareció no afectarse por la coexistencia de la enfermedad de Gaucher. El tratamiento esteroideo e inmunosupresor resultó, ya que hubo una pronta resolución de la hepatitis crónica. La enfermedad de Gaucher resultó con estimulación de las células beta y gamapatía policlonal la cual pudo haber contribuido a la hipergammaglobulinemia asociada con hepatitis crónica idiopática. (10).

El tratamiento actual hasta el momento es sintomático. Se debe vigilar el sangrado y el grado de anemia, la cual se trata con transfusiones y esplenectomía, en caso necesario, realizándose esta última en forma parcial, para afectar menos el estado inmunológico; sin embargo, este procedimiento no disminuye el acumulamiento de glucocerebrósidos. (11).

Se han utilizado infusiones enzimáticas de glucocerebrosidasa humana purificada, con aceptable respuesta, observando disminución de glucocerebrósido hepático, pero hasta ahora no se han establecido los efectos a largo plazo. Para obtener éxito en el tratamiento enzimático se debe considerar:

- 1.- Cantidad suficiente de enzima purificada de origen humano.
- 2.- Necesidad de que la infusión enzimática atraviese la barrera celular y subcelular para que actúe adecuadamente.
- 3.- Control del rechazo inmunológico.
- 4.- Necesidad de que la enzima llegue a los tejidos de mayor almacenamiento.

Las perspectivas del tratamiento son:

- 1.- Restitución con adición de material genético a individuos susceptibles de desarrollar actividad de glucocerebrosidasa.
- 2.- Restitución de enzima deficiente.
- 3.- Degradación extracorpórea de sustrato acumulado vía diálisis o por percolación de fluidos corporales a través de una matriz sobre la cual la enzima ha sido inmovilizada.
- 4.- Estimulación endógena de la actividad enzimática residual por drogas o factores.
- 5.- Alteración específica de la relación de enzimas favoreciendo la hidrólisis de sustrato acumulado. (11).

Se ha informado que la infusión IV semanal de una preparación de macrófagos de glucocerebrosidasa de placenta humana en un niño con enfermedad de Gaucher tipo I, aumentó la hemoglobina de 6.9 +/- 0.8gr/dl a 10.2 +/- 0.4gr/dl en un periodo de 20 semanas, la cuenta plaquetaria se incrementó de un valor de 30,000 +/- 7,000/mm³ a 54,000 +/- 11,000/mm³. La actividad fagocítica en el bazo disminuyó durante el periodo de administración de la enzima y hubo evidencia radiográfica de mejoría esquelética. Estas observaciones documentan objetivamente respuesta clínica al aporte suplementario de enzimas en un paciente con un trastorno en el almacenamiento de esfingolípidos. (12).

Se manejó un paciente con enfermedad de Gaucher y severo hiperesplenismo el cual fué tratado con embolización parcial esplénica para prevenir el riesgo de serias complicaciones infecciosas y deterioro de la enfermedad asociada con esplenectomía, la primera embolización (25%) fué realizado a los 4 años debido a la

persistencia de distensión abdominal y signos de hiperesplenismo, una segunda embolización (40-50%) se realizó 18 meses después, posterior a esto la salud del paciente mejoró notablemente y 4 años después tuvo un desarrollo normal, manteniendo parámetros hematológicos normales, asintomático y sin anomalías esqueléticas, no se han presentado infecciones serias. El tamaño del hígado y bazo no ha cambiado apreciablemente y se comenta que la embolización esplénica es preferible a la esplenectomía en pacientes con enfermedad de Gaucher especialmente en aquellos de poca edad. (13).

La esplenectomía ha sido usada tradicionalmente para tratar el hiperesplenismo pero puede ser asociada con una alta incidencia de sepsis post esplenectomía y una deposición lipídica acelerada, hepática y ósea, se reportan 2 niños los cuales tuvieron esplenectomía parcial con sintomatología de enfermedad de Gaucher se les realizó un 90% de esplenectomía, ambos pacientes se encontraban posteriormente asintomáticos con parámetros hematológicos normales, las escanografías postoperatorias demostraron un incremento en el tamaño del bazo. Como conclusiones nos aportan que este procedimiento puede ser benéfico en pacientes con esta enfermedad pero con un seguimiento y cuidados a largo plazo. (14).

Otros de los tratamientos utilizados para la enfermedad de Gaucher es el trasplante de médula ósea, se reporta un caso de una niña de 9 años con tipo 3 con previa esplenectomía y trasplante de médula ósea halogenética, su hermano fue el donador el cual se encontraba con HLA y actividad normal de cerebrosidasa-20 glucocidasa. Un mes después del trasplante la actividad de la cerebrosidasa-B-glucocidasa en los linfocitos estuvo normal, a los dos años ya no había hepatomegalia, las células de Gaucher desaparecieron en la médula ósea a los 3 años, el paciente aumentó 29 cm de estatura en 5 años, se observó un compromiso ventilatorio ligero y se observaron deformidades torácicas, se demostró que había disminución de la inteligencia lo cual se explicaba por almacenamiento neuronal continuo de glucoceramida. El paciente se encuentra sano y activo 5 años después del trasplante. (15).

II. MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo-descriptivo, en el cual se revisaron los expedientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, en los archivos clínicos del Hospital Infantil de México "Dr. Federico Gómez", en el periodo de tiempo comprendido de enero de 1986 a diciembre de 1990.

Se revisaron 13 expedientes de los cuales solo 7 llenaban los criterios de inclusión, siendo estos todo paciente en los cuales no importó la edad y el sexo, con el diagnóstico de enfermedad de Gaucher, confirmado por médula ósea o por biopsia hepática o esplénica.

A los pacientes se les analizó las siguientes variables: Edad, sexo, lugar de procedencia, síntomas y signos, tiempo de ingreso para llegar al diagnóstico, exámenes de laboratorio y gabinete, tratamiento recibido y evolución posterior.

III. RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo entre los años de 1986 a 1990, donde se encontraron 7 pacientes con enfermedad de Gaucher, contemplándose análisis de variables en relación a la edad, sexo, lugar de procedencia, antecedentes heredofamiliares positivos para el padecimiento, cuadro clínico, enfermedades asociadas, pruebas de laboratorio, gabinete y tratamiento recibido.

De los datos obtenidos, en relación a la edad, éstos comprendieron entre los 2 meses a 6 años de edad, siendo la más frecuente la preescolar con 4 casos (57%), después lactante menor, lactante mayor y escolares todos con un caso (14.2%). [Ver figura 1].

En cuanto al sexo, no existió predominio importante, siendo el masculino con 4 casos (57%), y 3 casos del femenino (43%). [Ver figura 1].

De la procedencia de los casos se observó, que 2 pacientes provenían del estado de Veracruz, y 2 pacientes del Estado de México (28.5%). Los otros 3 pacientes cada uno de estados diferentes; Jalisco, Puebla y México D.F. (14.2%).

Ninguno de los 7 pacientes tenía antecedentes heredofamiliares de importancia, las edades de los padres de 4 pacientes fueron entre 20 y 30 años (57%) y de los otros 3 pacientes fueron entre 31 y 40 años (43%). Todos ellos se encontraban sanos.

Los 7 pacientes (100%), tuvieron enfermedad de Gaucher tipo I adulto, crónica no neuropática.

La sintomatología más frecuente fue fiebre y distensión abdominal, lo cual se presentó en 5 pacientes (71.4%), otro síntoma frecuente fue la palidez; la cual se observó en 3 pacientes (42.8%). [Ver cuadro 1].

Entre los signos más importantes se encuentran la esplenomegalia, siendo ésta encontrada en los 7 pacientes (100%) y el tamaño promedio del bazo fue de 13 cms. Otros de los signos que se encontró en los 7 pacientes (100%), fué la hepatomegalia la cual tuvo un tamaño promedio de 5 cms. [Ver cuadro 2].

Se encontraron enfermedades asociadas en 5 de los pacientes (71.4%), las principales enfermedades fueron colecistitis aguda, e infección por Epstein Barr en dos pacientes (28.5%). También se presentó infección de vías urinarias por E. Colli, hepatitis granulomatosa, cirrosis hepática, gastritis hemorrágica, cada una en un solo paciente (14.2%).

De los hallazgos de laboratorio, en la biometría hemática se encontró anemia en los 7 pacientes (100%), con cifras de hemoglobina entre 7 y 10 gramos, de los cuales 6 pacientes tuvieron anemia moderada (85.7%); un paciente con anemia leve (14.2%). Otro dato que se encontró fue trombocitopenia (100%), con valores entre 20,000 y 60,000 plaquetas.

Con respecto a las pruebas de funcionamiento hepático, un paciente presentó disociación albúmino-globulina (14.2), así como elevación de las transaminasas. De los 7 pacientes del estudio, solo a 2 se les realizó fosfatasa ácida, encontrándose elevada. Se encontró tiempo de protrombina y trombotiastina alargados en los 7 pacientes (100%).

A los 7 pacientes se les realizó médula ósea, pero solo en 3 pacientes esta fue positiva para darnos el diagnóstico reportándose como aumento de las células, aumento de la serie roja, con algunos cambios megaloblásticos y megacariocitos normales con abundantes histiocitos, con material de depósito en el citoplasma, que muestra una imagen de estropajo, núcleo excéntrico, que sugiere enfermedad de Gaucher.

La biopsia hepática y esplénica se realizó solo en 4 pacientes, en los cuales la médula ósea no aportó ningún dato, para llegar al diagnóstico.

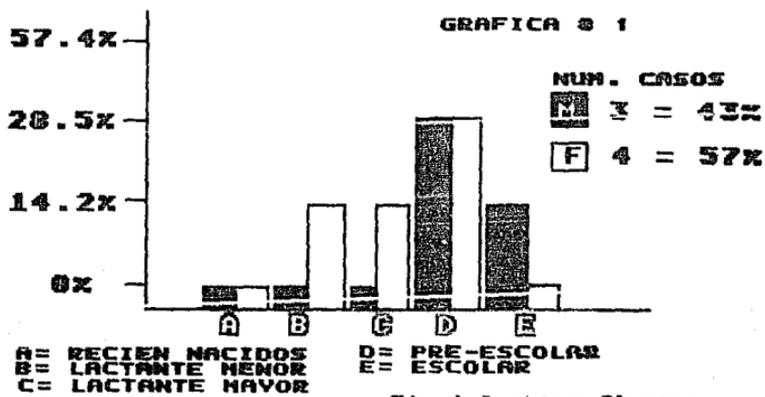
Se les realizó radiografías de huesos largos a los 7 pacientes, en 5 pacientes (71.4%), fueron normales y solo en 2 pacientes (28.5%), hubo destrucción ósea, con bandas radiolúcidas con importante infiltrado óseo.

El tiempo de evolución en estos pacientes desde el ingreso a la fecha en que se realizó el diagnóstico, fue de un mínimo de 5 días y un máximo de 33 días, en promedio 14 días.

El tratamiento en los 7 pacientes fué sintomático.

El seguimiento que se le dió a los pacientes por la consulta externa, después de explicar a los padres su padecimiento al darse de alta el niño, no se pudo llevar adecuadamente ya que 4 pacientes, una vez dados de alta fueron citados al mes y no acudieron a consulta, y no se volvió a saber nada de ellos. 2 de los pacientes acudieron solo a una consulta, uno de ellos se encontraba asintomático, el otro se encontraba con una distensión abdominal importante, por ascitis. Se le dió tratamiento con espirolactona a 1.5 mg/Kg/día, se le citó en un mes, pero no se supo nada de él ya que no acudió a la misma. Solo un paciente ha estado, posterior a su alta acudiendo puntualmente a consulta. En la última consulta informó que acude a la escuela con buen aprovechamiento escolar. A la exploración física se encontró con hepatomegalia de 2-2-2 cms. por debajo de líneas convencionales, y esplenomegalia de 16 cms. por debajo del reborde costal izquierdo, los últimos exámenes de laboratorio fueron: Una biometría hemática con leucopenia de 3753, anemia leve con hemoglobina de 10 gramos. Dejando como pendiente valorar el tratamiento enzimático.

DISTRIBUCION DE ENFERMEDAD DE GAUCHER POR GRUPOS DE
 EDAD Y SEXO EN EL HIM FG
 DE ENERO DE 1986 A DICIEMBRE DE 1990.



Fte.: Archivo Clinico.

SINTOMAS ENCONTRADOS EN 7 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER HIM DE 1986 A 1990. ENERO-DICIEMBRE. MEXICO, D.F.

SINTOMAS	# DE PACIENTES	%
FIEBRE	7	100
DISTENSION ABD.	7	100
PALIDIZ	7	100
EPISTAXIS	7	100
FALLA DE INCREMENTO PONDERAL	7	100
TOS	7	100
RINORREA	7	100
ICTERICIA	7	100
COLURIA	7	100
EVAC. DIARREICA	7	100
EDPM	7	100
EDEMA DE M ^s I ^s	7	100
HEMATEQUIAS	7	100
HELENA	7	100
ACOLIA	7	100
DOLOR ABDOMINAL	7	100
HIPOREXIA	7	100
DISURIA	7	100

CUADRO 12

FTE: ARCHIVO CLINICO.

SIGNOS ENCONTRADOS EN 7 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER HIM DE 1986 A 1990. ENERO-DICIEMBRE. MEXICO, D.F.

SIGNOS	# DE PACIENTES	%
ESPLENOHEGALIA	7	100
HEPATOMEHALIA	7	100
PEQUEÑIA	4	57
ADENOMEHALIAS	4	57
TALLA BAJA	1	14
GINGIVORRAGIA	1	14
SOPLO CARDIACO	1	14
EDEMA PALPEBRAL	1	14
OLA POSITIVO	1	14
ICTERICIA	1	14
MARCHA CLAUDICANTE	1	14

CUADRO 2

FTE: ARCHIVO CLINICO.

IV. DISCUSION

La enfermedad de Gaucher continúa siendo un padecimiento poco frecuente como lo demuestra el hecho, de que a pesar de ser un hospital de concentración; en los últimos 5 años en solamente 7 pacientes se ha efectuado éste diagnóstico.

De nuestro estudio, encontramos que es más frecuente en la etapa de lactante y preescolar, lo cual está de acuerdo a lo reportado en la literatura (16), ya que nuestros 7 pacientes fueron tipo I de la enfermedad de Gaucher.

En cuanto al tipo I, es la más frecuente de acuerdo a lo informado en la literatura (2).

En cuanto al sexo no hubo diferencias pero esto es explicable, ya que la muestra es muy pequeña. Sin embargo en la literatura mundial no hay diferencia (1).

La sintomatología más frecuente, fue distensión abdominal; lo cual es explicable por la gran visceromegalia que existe, ya que todos nuestros pacientes presentaron hepatoesplenomegalia, como era de esperarse en una enfermedad metabólica, que produce acumulación en éstos órganos.

La esplenomegalia gigante, es uno de los datos más importantes para sospechar el diagnóstico de ésta enfermedad. El promedio de la esplenomegalia de nuestros pacientes fue de 13 cms. lo cual nos indica la gran acumulación de eritrocitos que existe en éste órgano, lo cual está informado en la literatura (11).

También se menciona que las alteraciones óseas, son frecuentes en ésta enfermedad, sin embargo solo 2 de los pacientes presentaron alteraciones óseas.

Las pruebas de funcionamiento hepático, a pesar de existir esplenomegalia, se encontraron normales. Sin embargo había

alteraciones del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina en el 100% de nuestros pacientes.

Como esta enfermedad altera la médula ósea (2), era de esperarse que existiera anemia y trombocitopenia, como sucedió en los 7 pacientes de este estudio.

Con los datos clínicos de sospecha como es la edad, las manifestaciones clínicas, fiebre, distensión abdominal y visceromegalias, principalmente una esplenomegalia gigante, el diagnóstico se debe confirmar ya sea por médula ósea ó por biopsia hepática o esplénica. En nuestro estudio a pesar de que se les efectuó médula ósea a todos los pacientes, solamente en 3 de ellos se pudo confirmar el diagnóstico, lo cual puede ser debido a que la enfermedad no se había desarrollado completamente aunque existe la posibilidad de error técnico, en el momento de diagnosticar las células de Gaucher. Sin embargo en la literatura mundial se comenta que el diagnóstico se realiza por la médula ósea (2).

En 4 de los pacientes, hubo necesidad de efectuar biopsia hepática y esplénica para llegar al diagnóstico, creemos que esto es importante ya que en pacientes, con este diagnóstico que tienen alteración en las pruebas de coagulación, existe un mayor riesgo para realizar la biopsia. Por tal motivo, deberíamos de tratar de que el diagnóstico se realizara, simplemente por la médula ósea.

En cuanto al tratamiento éste es de tipo sintomático. Sin embargo existe en el momento actual, una serie de tratamientos nuevos que hasta el momento, no han sido valorado lo suficiente; pero queda una esperanza, de que esta enfermedad que es tan agresiva y que irremediablemente, lleva al enfermo a una muerte temprana; en el futuro se pueda curar.

Creemos que aunque es una enfermedad poco frecuente, un médico acucioso, con los datos clínicos la pueda sospechar; ya que al aumentar el número de pacientes diagnosticados, exista mayores posibilidades de iniciar nuevos tratamientos; que nos permitan valorar si éstos dan resultados o no.

V. CONCLUSIONES

- 1.- La enfermedad de Gaucher, es una enfermedad poco común.
- 2.- El tipo más frecuente, es el del adulto, tipo I no neurogénico.
- 3.- La esplenomegalia gigante, es el dato más importante para sospechar el diagnóstico.
- 4.- Siempre se encuentra anemia y trombocitopenia, por alteración en la médula ósea.
- 5.- La médula ósea, continúa siendo el estudio de primera elección para realizar el diagnóstico, ya que es un método menos invasivo en comparación a la biopsia hepática o esplénica.
- 6.- La enfermedad de Gaucher cursa con problemas óseos tan importantes, por lo cual es conveniente siempre estudiar a los pacientes desde éste punto de vista.
- 7.- El tratamiento, continúa siendo sintomático; aunque se han propuesto nuevos tratamientos, los cuales se han probado poco y no se ha encontrado en ninguno de los informes un tratamiento positivo.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Loredó A. Medicina Interna Pediátrica. Ed. México Interamericana, 1990: 678.
- 2.- Sotelo N, López J, Enfermedad de Gaucher. Boletín médico del Hospital Infantil de México. ;982; 39: 113-126.
- 3.- Grafe M, Thomas C, Schneider J, y cols. Infantile Gaucher's disease: A case with neuronal storage. Ann neurol. 1988;23 (3); 300-303.
- 4.- Zimran A, Sorge J, Gross E, y cols. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. Lancet. 1989; 2 (8659): 349-352.
- 5.- Lovell W, Winter R. Ortopedia pediátrica. Argentina: Interamericana, 1988:1183.
- 6.- Tachdjian M. Pediatrics orthopedics. U.S.A.: W.B. Sanders Compan. 1990: 1600.
- 7.- Laks Y, Passwell J. The varied clinical and laboratory manifestations of type II Gaucher's disease. Acta paediatr Scand. 1987; 76 (2): 378-380.
- 8.- Callahan J, Khalil M, Sphingomyelinoses in human tissue. III. Expression of Niemann Pick disease in cultured skin fibroblasts. Pediatr. Res. 1975; 9: 914-918.
- 9.- Goodman S. Nodular sclerosing Hodgkin disease in association with Gaucher's disease. Clin radiol. 1988; 39 (3): 326-327.
- 10.- Patel G, Davis G, Barranger J. Gaucher's disease in a patient with chronic active hepatitis. Am. J. Med. 1986; 80 (3): 523-525.
- 11.- Drandy R, Feutcheb P, Gal A. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. N- Engl. J. Med. 1974; 291:989.
- 12.- Barton N, Furbish F, Murray G, y cols. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in Gaucher's in a patient with Gaucher disease. Proc-Natl-acad-SCI-U.S.A. 1990;

87 (5): 1913-1916.

13.- Thanopoulos B, Frimas C, Mantagos y cols. Gaucher disease: Treatment of hypersplenism with splenic embolization. Acta paediatr-Scand. 1987; 76 (6): 1003-1007.

14.- Rodgers B, Tribble C, Joob A. Partial splenectomy for Gaucher's disease. Ann- Surg; 1987; 205 (6); 693-699.

15.- Christomanou H, Chabas A, Pempols T, y cols. activator protein deficient Gaucher's disease. A second patient with the newly identified lipid storage disorder. Klin Wochenschr. 1989; 67 (19): 999-1003.

16.- Barton D, Ludman M, Benkov K, y cols. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type I: Effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. Metabolism. 1989; 38 (12); 1230-1243.

17.- Starer F, Sargent J, Hobbs J. Regression of the radiological changes of Gaucher's disease following bone marrow transplantation. Br-J-radiol. 1987; 60 (720): 1189-95.

18.- Chitayat D, Nakagawa S, Marion R y cols. Elevation of serum beta-hexosaminidase and alpha-D-mannosidase in type II Gaucher's disease: A clinical and biochemical study. J-inherited-metab-dis. 1987; 10 (2): 111-4.

19.- Glass R, Poznanski A, Young S. Gaucher disease of the liver: CT appearance. Pediatr-radiol. 1987; 17 (5):417-8.

20.- Marcet A, Salvayre R, Livni N, y cols. Biochemical and ultrastructural findings in Epstein Barr virus- transformed lymphoid cell lines from type I Gaucher disease. Biol-cell. 1987; 59 (1): 101-4.

21.- Hobbs J, Jones K, Shaw P, y cols. Beneficial effect of pre-transplant splenectomy on displacement bone marrow transplantation for Gaucher's syndrome. Lancet. 1987; 1 (8542): 111-5.

22.- Guzzetta P, Connors R, Fink J, y cols. Operative technique and results of subtotal splenectomy for Gaucher disease. Surg-gynecol-obstet. 1987; 164 (4): 359-62.

23.- Zidar B, Hartsock R, Lee R, y cols. Pseudo-Gaucher cells in

the bone marrow of a patients with Hodgkin's disease. Am- J- Clin-Pathol. 1987; 87 (4): 533-6.

24.- Swart A, Hesselin P, Hayden M, y cols. Gaucher's disease in the cape coloured population of the RSA, including a family with 5 affected sibling. S-Afr-Med-J. 1987; 71 (2): 97-9.

25.- Tsuji S,Chourday P, Martin B, y cols. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. N-enq1-J-med. 1987; 316 (10):570-5.

26.- Bell R, Mankin H, Doppelt S. Osteomyelitis in Gaucher disease. J-bone-joint-surg-Am. 1986; 69 (9): 1380-8.

27.- Lanir A, Hadar H, Cohen I, y cols. Gaucher disease: Assessment with MR imaging. Radiology. 1986; 161 (1): 239-44.

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 28.- Svnerholm L, Mansson J, Rosengren B. Cerebroside-beta-glucosidase activity in Gaucher Brain. Clin-genet. 1986; 30 (2): 131-5.
- 29.- Kaye E, Ullman M, Wilson E, y cols. Type 2 and type 3 Gaucher disease: a morphological and biochemical study. Ann-Neurol. 1986; 20 (2): 223-30.
- 30.- Arrts J, Donker K, Koot M. y cols. Deficient activity of glucocerebrosidase in urine from patients with type I Gaucher disease. Clin-Chim-acta. 1986; 158 (2): 155-63.
- 31.- Rosenthal D, Scott J, Barranger J, y cols. Evaluation of Gaucher disease using magnetic resonance imaging. J-bone-joint-surg Am. 1986; 68 (6): 802-8.
- 32.- Ashkenazi A, Zaizov R, Matoth Y. Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (type I) Gaucher disease. Eur-J-Pediatr. 1986; 145 (1-2): 138-41.
- 33.- Rubin M, Yampolicki L, Lambrozo R, y cols. Partial splenectomy in Gaucher's disease. J-Pediatr-Surg. 1986; 21 (2):125-8.
- 34.- Beutler E, Gelbart T,. Gaucher disease associated with a unique KpnI restriction site: identification of the amino-acid substitution . Ann- Hum-Genet. 1990; 54: 149-53.