

Enfermedad de Gaucher

Estudio de cuatro adultos

Por los Dres.:

ANTONIO SAN MARTÍN MARICHAL,* MANUEL PENICHER MONTOTO,⁵ MIGUEL A. D' JULIEN ZAMORA⁶

San Martín Marichal, A. et al. *Enfermedad de Gaucher. Estudio de cuatro adultos*. Rev Cub Med 14: 1, 1975.

Se presentan cuatro pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher, tres de ellos hermanos, y se hace una revisión de la literatura. Se reportan los hallazgos laparoscópicos y las contribuciones de la gammagrafía en el diagnóstico de las alteraciones del parénquima esplénico. Se destaca la alta incidencia de lesiones pulmonares micronodulares, difusas y bilaterales, confluentes en las bases.

La Enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo de los lípidos caracterizado por la acumulación de queratina y otros cerebrósidos en las células del SRE y que se traduce, en la clínica, con frecuencia por esplenomegalia de gran tamaño, hepatomegalia, alteraciones esqueléticas, pigmentaciones cutáneas y pinguéculas en las escleróticas. Según la revisión de *Herrling y Hillborg*¹ hasta 1962 se habían reportado unos 300 casos. En nuestro medio han publicado sobre el tema los pediatras principalmente. El primer caso fue descrito por *Aballí, Salas y Pascual* en 1938,² siguiéndole las comunicaciones de *Fernández Tosco, Fraga y col.*³ y *Montalvo y col.*⁶ *El primer adolescente cubano fue estudiado por Prado y Pascual Gispert.*⁶

Nuestro propósito es dar a conocer un grupo de cuatro adultos, tres de ellos hermanos, que padecían Enfermedad de Gaucher.

Estos fueron los únicos enfermos que sufrían de tal patología, entre los 276 000 que ingresaron en los últimos 13 años en el hospital docente general "Calixto García". Estos datos confirman una vez más, la rareza de la enfermedad. Sin embargo, el internista debe considerarla y orientar las investigaciones adecuadamente, en particular frente a ciertas esplenomegalias de etiología no precisada.

Todos nuestros enfermos tenían más de 20 años de edad. Uno se encontraba en la tercera década de la vida, dos en la cuarta y uno la sexta.

⁵ Instructor de medicina interna de la Universidad de La Habana, Subdirector docente del hospital docente general "Calixto García".

⁶ Profesor auxiliar de laboratorio clínico. Jefe de la sección de hematología clínica del hospital docente general "Calixto García".

En los veintinueve enfermos de este proceso que ingresaron en la Mayo Clinic hasta 1950, *Médoff*⁷ encontró que solamente tres pertenecían a la primera década, y ocho a la segunda; los restantes dieciocho tenían edades que variaban desde 20 hasta 56 años.

Casuística

Caso I: HC 95 561. C.R.L. Pacientes del sexo femenino, y la raza negra, de 21 años de edad. Ingresó por mareos y pérdida del conocimiento. Refirió que desde hacía muchos años padecía de anemia. Quince días antes tuvo un parto en el cual perdió mucha sangre, por lo que requirió cuatro transfusiones quedando muy asténica. El examen físico mostró una marcada palidez cutaneomucosa y lesiones eczematosas en cuello, tórax y extremidades. En la parte posterior del cuello presentaba una adenopatía indolora de unos siete milímetros. El borde inferior del hígado rebasaba unos 3 traveses de dedos el reborde costal, y existía una esplenomegalia dura e indolora que llegaba a la fosa ilíaca izquierda.

Los exámenes realizados a su ingreso mostraron:

Hematócrito: 21 vol. %; hemoglobina: 6,3g %; leucocitos: 8 500 por mm cúbico; neutrófilos en banda: 5%; segmentados: 55%; eosinófilos: 6%; linfocitos: 32%.

Reticulocitos: 3%. Volumen corpuscular medio: 93 micras cúbicas. Hemoglobina corpuscular media: 28 micromicromol. Concentración hemoglobínica corpuscular media: 32%. Plaquetas: 62000 por mm³. Coagulación: 8 minutos. Sangramiento: 2 minutos. Tiempo de Protrombina: 15 segundos; control: 14 segundos. Bilirrubina total: 1,18 mg %; directa: 0,49 mg. Prueba de Coombs directa: negativa. *Han-^{ser} +++++*. Timol *ÍMacLagan* turbidez: 8.9 u; floculación *++++*. Acetato de cobre (Sellek-Frade) turbidez *++* T.G.P.: 19,30 u.

Fosfatasa alcalina: 5,50 u. Bromosulfaleína: 4,3% de retención a los 45 minutos. Serología: negativa. Eritrosedimentación: 60 mm a la hora. Glicemia: 90, y urea: 30 mg%. Orina: trazas de albúmina y leucocituria de 15 por campo. Proteínas totales: 7,10 g %.

Electroforesis de proteínas: albúmina: 40%; alfa uno: 5%; alfa dos: 5%; beta: 10% y gamma: 40%. Medulograma: Hiperplasia del sistema

megacariopoyético con algunos megacariocitos inactivos. Hiperplasia del sistema granulopoyético con aumento del número de eosinófilos, linfocitos adultos y algunas células reticulares. Se observan células de Gaucher.

Radiografía de tórax: se señaló una prominencia del arco medio del contorno izquierdo e ingurgitación de la trama vascular a nivel de ambos hilos. Abdomen simple. Opacidad con densidad de partes blandas en ambos hipocondrios y flancos, que se extiende hasta las crestas ilíacas por hepatoesplenomegalia.

En resumen, se trata de una mujer de 21 años de edad con larga historia de anemia y cuyo examen físico evidenció una marcada palidez cutaneomucosa, adenopatía cervical, hepatomegalia de tres traveses de dedos y esplenomegalia que llega a la fosa ilíaca izquierda, comprobándose una anemia hemolítica acompañada de tromboiopenia, expresiones del hiperesplenismo, así como infiltración medular por células típicas de Gaucher.

Los tres casos que a continuación se describen son hermanos.

Se pudo conocer que tienen un tío que también "tiene el bazo grande", pero no fue posible estudiarlo. Estos hechos ratifican el carácter heredofamiliar señalado en la Enfermedad de Gaucher.

Caso II: HC 209 322. D.H.L. Paciente del sexo femenino, y la raza blanca, de 38 años de edad. Refirió que desde niña le dijeron que tenía "aumento de volumen del bazo". Recientemente le realizaron una herniorrafia y la enviaron a nuestro servicio para estudio de su esplenomegalia. No señaló otro trastorno. Al examen físico las mucosas estaban bien coloreadas y no había pigmentación. Se encontró una esplenomegalia dura, indolora, que rebasaba 5 cm el reborde costal izquierdo.

Se le realizaron los siguientes exámenes:

Hematócrito: 40 vol. %; hematíes: 4 500 000 por mm³; hemoglobina: 12.6%; leucocitos: 6600; segmentados: 82%; eosinófilos: 1%; linfocitos: 16%; monocitos: 1%. VCM: 88 micras cúbicas. HCM: 27 micromicrogramos. CHCM: 31%. Plaquetas: 160 000. Coagulación: 10 minutos. Sangramiento: 2 minutos. Coágulo: retráctil. Tiempo de protrombina: 16 segundos; control: 12 segundos. Prueba de Coombs directa: negativa. Resistencia mínima: 0,45%, máxima 0,35%. Electroforesis de hemoglobina: A/A.

Prueba de Huck: negativa. Bilirrubina total:

0,34 mg; directa: 0,17 mg. Permayner -f. Timol (MacLagan), turbidez: 1,5; floculación +. Acetato de cobre (Sellek-Frade), turbidez: 20 unidades; floculación -|—|-, TCP 43 u.

Bromosulfaleína 5% ds retención a los 45 minutos.

Colesterol: 291 mg. Lípidos totales: 765 mg %. Eritrosedimentación: 21 mm. Glicemia: 90 mg %, y urea: 23 mg %.

Serología: negativa. Proteínas totales: 6,79% g. Electrolisis de proteínas: albúmina: 56,5%; Iga uno: 3,10%, alfa dos: 7,5%; beta: 10% rr gamma: 22,9%. En la inmunoelectrolisis se empleó suero de caballo como antisuero, no observándose alteraciones morfológicas de las inmunoglobulinas Gg y Gm.

Medulograma: Hiperplasia del sistema megacariopoyético con algunos megacariocitos inactivos. Hiperplasia del sistema eritropoyético con algunos macroeritroblastos policromatófilos. Hiperplasia del sistema granulopoyético con aumento del porcentaje de eosinófilos, linfocitos adultos, y algunas células reticulares. Se observan células de Gaucher.

En el esplenograma se observaron células con las características de las células de Gaucher.

La radiografía de pulmones mostró lesiones micronodulares bilaterales, confluentes en las bases, y cisuritis derecha (fig. 1).

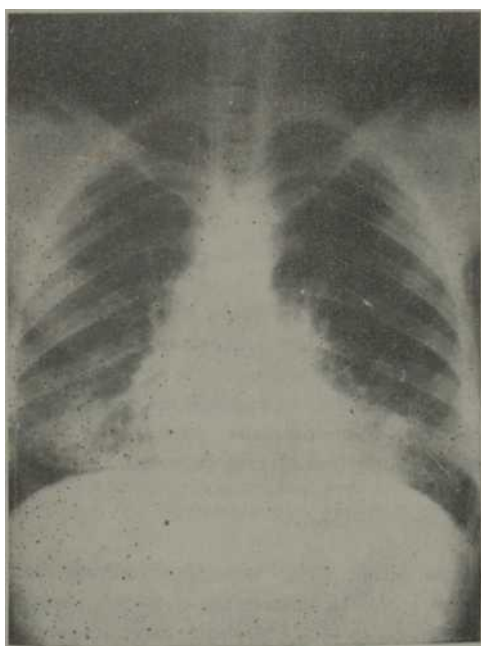


Fig. 1. Caso II.

La gammagrafía del bazo, realizada en la sección de medicina nuclear del Instituto de Oncología y Radiobiología, mostró que el órgano mantenía su forma, pero había alcanzado un tamaño aproximadamente dos veces el ñor. mal, según informe del Dr. *Juan Oliva*.

Laparoscopia. Hígado algo aumentado de tamaño, de color rojo, superficie lisa y consistencia aumentada.

Bazo muy aumentado de tamaño, de color rojo pálido y superficie irregular. Conclusiones: hepatomegalia de etiología no precisada. Esplenomegalia grado III.

Se practicó una biopsia hepática comprobándose células histiocitarias cargadas de lípidos con citoplasma claro espumoso, compatibles con células de Gaucher.

En resumen, se trata de una mujer de 38 años de edad, portadora de una esplenomegalia conocida desde su niñez, bien tolerada, y que ingresó en nuestro hospital para ser sometida a una herniorrafia, precisándose el diagnóstico etiológico de su esplenopatía mediante el medulograma, esplenograma y la biopsia hepática.

Caso III. HC 213133. J.H.L. Paciente del sexo masculino, y la raza blanca, de 39 años de edad. Accedió a ingresar para su estudio aunque estaba asintomático, por tener dos hermanas y un tío que presentan también aumento de volumen del bazo. Refirió que hace años le dijeron que tenía el bazo aumentado de tamaño. Como único síntoma señala sensación de peso en el hipocondrio izquierdo ocasionalmente. Al examen físico se comprobó que sus mucosas estaban bien coloreadas y que no existían pigmentaciones cutáneas.

El bazo estaba moderadamente aumentado de tamaño, rebasando 5 cm el reborde costal izquierdo y era de consistencia dura.

Exámenes de laboratorio: Hematócrito: 44 vol. %, hematíes: 4 900 000 por mm³; hemoglobina 15 g %; leucocitos: 13 200; segmentados: 79%; neutrófilos en banda: 1%; eosinó. fillos: 2%; linfocitos: 17% y monocitos: 1%. VCM: 89 mieras cúbicas. HCM: 30 micromicrogramos. CHCM: 34%. Resistencia globular mínima: 0,45%, máxima: 0,20%.

Plaquetas: 240 000 por mm³. Coagulación: 7 minutos.

Sangramiento: 1,5 minutos. Coágulo: retráctil. Tiempo de protrombina: 14 segundos; control: 12 segundos. Hanger: negativo. Timol

(MacLagan) turbidez: 10,6 u.; floculación XX- Acetato de cobre (Sellek-Frade): 6,3 u.; flo- culación +. TGP: 17 u. Bilirrubina total: 0,4 mg; directa: 0,1 mg %. Eritrosedimentación: 15 mm. Glicemia: 88 mg %, y urea: 24 mg %. Electroforesis de proteínas: albúmina: 51,0%; alfa uno: 4,10%; alfa dos: 7,60%; beta 9,40 y gamma: 27,90%. Orina sin alteraciones. Proteínas totales: 7,25%. En la inmunolectrofo- resis empleando suero de caballo como antisuero, no mostró alteraciones morfológicas de las inmunoglobulinas Gg y Gm.

Medulograma: Hiperplasia del sistema megacariopoyético. Disminución del sistema eritropoyético con desviación derecha y algunos macroeritroblastos.

Hiperplasia del sistema granulopoyético con desviación izquierda. Aumento del % de células reticulares, linfocitos adultos y eosinófilos. Se observan células de Gaucher.

Esplenograma: Se observa un grupo de células con las características de las células de Gaucher.

Radiografía de pulmones. Imagen miliar a granulos finos diseminados en ambos campos pulmonares; confluentes en las bases. Cisuritis derecha (fig. 1a).

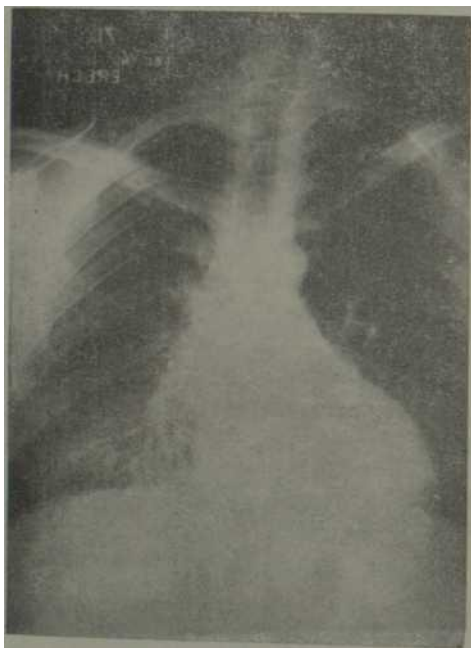


Fig. 1-a. Caso III.

Gammagrafía esplénica. Esplenomegalia. En la región correspondiente al polo inferior del bazo, se observa una marcada disminución de la radiactividad, pudiéndose tratar de alteraciones del parénquima esplénico. Dr. J. Oliva, Instituto de Oncología y Radiobiología.

Laparoscopia. Hígado muy aumentado de tamaño, de color rojo pálido con un tinte discretamente anaranjado. La superficie es lisa en el lóbulo derecho y discretamente ondulada en el izquierdo. En toda su superficie se observa un discreto reticulado. Borde fino y consistencia discretamente aumentada.

Vesícula llena, de color verde. Bazo de color rojo pálido, muy aumentado de tamaño, en parte cubierto por el epiplón.

Esplenomegalia grado III. Se estimó que el aspecto laparoscópico era compatible con un hígado infiltrativo.

La biopsia hepática demostró la presencia de células histiocitarias cargadas de lipoides con citoplasma claro espumoso, compatibles con células de Gaucher.

En resumen, se trata de un hombre de 39 años de edad, con historia de molestias discretas en hipocondrio izquierdo como única sintomatología, y que se sabía portador de un aumento de tamaño del bazo desde hacía varios años. El diagnóstico de Enfermedad de Gaucher se confirmó al comprobar la infiltración medular y hepatoesplénica por las típicas células de este proceso.

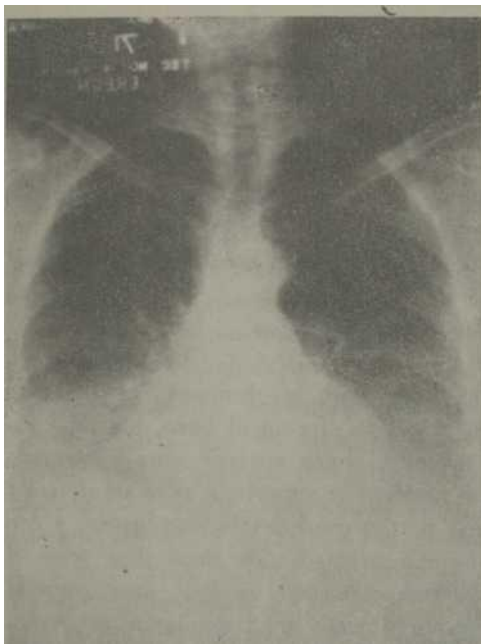
Caso IV. HC 213 134. F.H.L. Paciente del sexo femenino, y la raza blanca, de 50 años de edad. Es la mayor de los tres hermanos que aquí presentamos. Conoce que desde niña presenta "una tumoración" en el hipocondrio izquierdo que le ha sido diagnosticada en varias ocasiones como una esplenomegalia. Señaló presentar acidez, aerogastria y dolores articulares como únicas manifestaciones de interés. Al examen físico sus mucosas eran de color normal y no presentaba pigmentaciones cutáneas. Se halló una esplenomegalia dura que rebasaba cuatro centímetros el reborde costal.

Exámenes realizados:

Hematocrito: 39%; hematíes: 4 400000; leucocitos: 10 000; segmentados: 77%; neutrófi- los en banda: 2%, linfocitos: 16%; monocitos: 5%. Macroцитosis -)-|- . Hipocromía -|-|- Volumen corpuscular medio: 88 mieras cúbicas. He

moglobina corpuscular media: 2^{\wedge} micronucrogramos. Concentración hemoglobica corpuscular media: 28%. Electroforesis de hemoglobina: A/A. Resistencia globular mínima: 0,45%, máxima: 0,25%. Coagulación: 10 minutos. Sangramiento: 2 minutos. Coágulo: retráctil. Plaquetas: 00 000 por mm^3 .

Hanger H—[• Timol (MacLagan) turbidez: 22,5 unidades; Acetato de cobre (Sellek-Frade): 16 unidades; floculación -|—|—(-. TGP: 26 unidades. Bilirrubina total: 0,85 mg %, directa: 0,45 mg % Bromosulfaleína: 5% de retención a los 45 minutos. Eritrosedimentación: 53 mm a la hora. Glicemia: 83 mg % y urea 24 mg %. Serología: negativa. Orina: normal. Proteínas totales: 6,30 g %. Electroforesis de proteínas: albúmina 47,50%; alfa uno: 4%; alfa dos: 7,20% beta: 11,80% y gamma: 29,50%. La inmuno-electroforesis no evidenció alteraciones morfológicas de las inmunoglobulinas Gg y Gm. Radiografía de tórax: Lesiones micronodulares bilaterales, confluentes en las bases (fig. 1b).



Lesiones micronodulares difusas y bilaterales confluentes en las bases, evidentes en los estudios de los tres hermanos que presentamos.

Linfografía de aspecto normal.

Cammagrafía del bazo. Esplenomegalia que rebasa 4 cm el reborde costal, observándose en la vista lateral, zonas de radiactividad disminuida que pudieran corresponder a alteraciones del parénquima esplénico. Dr. J. Oliva,

Instituto de Oncología y Radiobiología.

Medulograma. Discreta hiperplasia del sistema megacariopoyético con algunos megacariocitos inactivos. Disminución marcada del sistema eritropoyético, observándose macroeritroblastos, y algunas células en mitosis. Hiperplasia del sistema granulopoyético con desviación izquierda. Aumento de células reticulares y linfocitos adultos. Se observan células de Gaucher.

Laparoscopia: Hígado aumentado de tamaño, de color rojo pálido, con ligero tinte anaranjado, borde algo romo y consistencia normal. Bazo muy aumentado de tamaño, de color rojo claro, cubierto en parte por el epiplón. Esplenomegalia grado III. No se observa aumento de la Circulación. Conclusiones:

Hepatopatía crónica con posible infiltración grasa. Esplenomegalia grado III, sin poder precisar su etiología. No se le realizó biopsia hepática ni punción esplénica a causa de la trombocitopenia.

En resumen, esta mujer de 50 años de edad, hermana mayor de dos pacientes afectos de cerebrosidosis y portadora de una esplenomegalia de larga fecha, también padece de Enfermedad de Gaucher, como lo demuestra la infiltración medular por las células características.

Etiopatogenia

La primera hipótesis acerca de la naturaleza de la enfermedad fue planteada por el propio Gaucher, quien la consideró de naturaleza tumoral,⁸ criterio que fue compartido por otros investigadores de la época. Después se pensó que se trataba de un proceso de hiperplasia de origen tóxico afectando al bazo, hígado y ganglios linfáticos, y *Marchando* en sus acuciosas observaciones histológicas, planteó que el aumento de la talla celular se debía al depósito de alguna sustancia extraña. En 1924, *Li*⁶ determinó que la sustancia depositada en las células de Gaucher era un cerebrósido, la queratina, hecho ratificado posteriormente por varios investigadores.¹¹¹²¹³ El análisis químico de los tejidos ricos en estas células ha permitido identificar hasta el momento actual por lo menos tres sustancias:

Un galactosidocerebrósido, la querasina,¹⁰ un glucosidocerebrósido,¹⁴¹⁵ y un policerebrósido hidrosoluble.¹⁶¹⁷ La patogenia de la enfermedad aún se discute, pues desconocemos la naturaleza del trastorno bioquímico que determina la retención de cerebrósidos.

Inicialmente se planteó un trastorno primario del metabolismo intermediario de los lípidos, determinando una elevación de la tasa de cerebrósidos séricos, con ulterior depósito en las células del sistema reticuloendotelial.¹³ Sin embargo, *Thannhauser y cols.*¹⁸ han demostrado que el suero de estos enfermos tiene una concentración ínfima de querasina y otros cerebrósidos, al igual que los sujetos normales, de lo cual deducen que la Enfermedad de Gaucher se debe a un trastorno del propio histiocito, en cuyo interior se formarían y acumularían los cerebrósidos en exceso, como consecuencia de un trastorno enzimático innato. Los estudios de microscopía electrónica realizados por *Fisher y Reidbord*¹⁹ han demostrado que los lípidos contenidos en las células de Gaucher están relacionados con las mitocondrias, bien acumuladas en su interior, o bien que los acúmulos de lípidos incluyan a las mitocondrias. De un modo u otro, tan íntima relación con las estructuras mitocondriales, permitiría pensar que el trastorno fundamental de la enfermedad, radica en la propia célula reticuloendotelial.

*Stein y Gardner*²⁰ plantearon una dificultad en la conversión de los glucocerebrósidos en galactocerebrósidos, con acumulación intracelular de los primeros. *Trams y Brady*¹ no pudieron demostrar que las células de Gaucher sintetizaran mayor cantidad de cerebrósidos que los tejidos normales, y *Brady y cols.*² encontraron una marcada reducción del nivel de enzima desdobladora de glucocerebrósidos, lo que parece indicar que el trastorno bioquímico radica en el mecanismo de desdoblamiento.

Herencia

Aún se discute el tipo de herencia en la Enfermedad de Gaucher. Para *Croen*²³²⁴ se trataría de una herencia dominante simple, no ligada al sexo. En las numerosas familias estudiadas por este autor, se observó que el proceso se transmite horizontalmente a hermanos y primos. La enfermedad se había presentado en algunos ascendientes revistiendo un carácter ligero y a edad avanzada, en tanto otros que permanecían asintomáticos, mostraron células de Gaucher en la médula ósea. Sin embargo, *Isia*²⁵ encontró en su extensa revisión de 110 familias, que en la enorme mayoría de las veces se trataba de una herencia recesiva autosómica. *Wiedemann y Gerken*²⁸ diagnosticaron la enfermedad en dos hermanos, de 1 y 3 años de edad respectivamente. Los padres y una hermana dan 6 años clínicamente normales, presentaron células de Gaucher en la médula ósea. Parece que estos autores han sido los primeros en hallar células de Gaucher tanto en el padre como en la madre de niños enfermos. Interpretan estos hallazgos como expresión de un estado heterocigótico.

Anatomía patológica

Clásicamente las lesiones más notables en el adulto afectan al bazo, hígado y esqueleto. El bazo aparece muy aumentado de tamaño, de superficie regular, de color rojo pardo, consistencia aumentada, y con un peso promedio de unas diez veces el del órgano normal. Se ha señalado que la superficie puede ser irregular a consecuencia de hemorragias o de infartos extensos. Además de estas lesiones, al corte pueden observarse zonas cavernosas.

En tres de nuestros enfermos se pudo observar el bazo *in vivo* mediante la laparoscopia, exploración realizada en el Instituto de Gastroenterología. En todos se comprobó el gran aumento de tamaño de la

viscera que presentaba un color rojo pálido, y en uno de ellos la superficie era irregular. Tratándose de grandes esplenomegalias de pinchos años de evolución, la sustitución de la pulpa esplénica por células de Gaucher puede llegar a ser casi total y ello produce un cambio en la coloración del bazo, el cual aparece más pálido.

La gammagrafía esplénica realizada a tres de nuestros enfermos confirmó el gran aumento de tamaño del bazo con conservación de su forma normal. En uno de los enfermos (Caso III) se comprobó una marcada disminución de la radiactividad en el polo inferior del bazo, y en otro (caso IV) aparecieron zonas de radiactividad disminuida en la vista lateral. Estos cambios se interpretaron, como posibles alteraciones en el parénquima esplénico. Las lesiones anatómicas antes señaladas, zonas de infartos cicatrizados o áreas cavernosas, representan territorios privados de irrigación que pudieran explicar la reducción en la concentración de la radiactividad encontrada en nuestros enfermos.

El hígado también se afecta considerablemente. Suele aparecer muy aumentado de volumen, de consistencia firme, superficie lisa y color pardo amarillento. En los casos de larga evolución pueden observarse zonas de perihepatitis.

Nuestros cuatro enfermos presentaron hepatomegalia, dos de ellos de tamaño considerable. Pudimos realizarles estudio laparoscópico a tres, apareciendo el hígado de color rojo y superficie lisa en uno, y de color rojo pálido, tinte anaranjado y superficie ondulada en los otros dos. La biopsia hepática solamente pudo practicarse a dos enfermos, demostrándose en ambos la presencia de células histiocitarias cargadas de lipoides con citoplasma claro, espumoso, compatibles con células de Gaucher.

Las adenomegalias no constituyen una manifestación clínica importante en la forma adulta de la Enfermedad de Gaucher.

En la extensa serie de *Tluinhauscr*^{1*} solamente los dos más jóvenes entre sus cincuenta pacientes presentaron adenopatías cervicales y axilares, no comprobándose en adulto alguno.

De nuestros enfermos sólo en una joven de 21 años comprobamos una adenopatía solitaria de unos siete milímetros de diámetro, no dolorosa, situada en la región de la nuca.

A fin de evidenciar el estado de la red ganglionar retroperitoneal, a una de nuestras enfermas le realizamos una linfografía que resultó normal.

Se ha señalado por algunos autores que las lesiones pulmonares son raras²⁷ y aún se han expresado reservas en relación a estos diagnósticos,¹⁸ lo cual no concuerda con nuestra experiencia, ya que el estudio radiológico de tres de nuestros enfermos mostró lesiones pulmonares micronodulares difusas y bilaterales,seudogranúlicas, predominantes en las bases.

5 *intomatología*

En el adulto el cuadro clínico se instala gradual e insidiosamente. Durante mucho tiempo la debilidad y el cansancio, a veces acompañados de dolores en los muslos, pueden ser las únicas molestias. Más tarde aparecen trastornos dependientes de la esplenomegalia. Las epístasis y equimosis, debidas a la trombocitopenia, pueden aparecer en cualquier período de la enfermedad.

Alcanzaron una frecuencia de 41% como síntoma de presentación en la serie de *Medoff*.⁷ En las etapas iniciales, la esplenomegalia no suele causar molestias.

En muchas ocasiones los enfermos perciben una tumoración indolora en el hipocondrio izquierdo. Dos de nuestros enfermos tenían conocimiento del aumento de tamaño del bazo, por un examen realizado durante la niñez, sin otro síntoma acompañante. En los otros dos la esplenomegalia se descubrió en la edad adulta.

La hepatomegalia es frecuente, estuvo presente en todos nuestros enfermos. Algunos pacientes consultan por manchas pigmentarias en la cara, de tipo cloasmáticas, en etapas tempranas de la enfermedad. Tales manchas no son características.

Sólo una de nuestras enfermas presentó pigmentaciones en la cara, pero la había tenido un parto 15 días antes, por lo que se interpretaron como cloasma del embarazo. Nuestros enfermos no presentaron pinguéculas.

Exámenes

La punción esplénica ha permitido comprobar el diagnóstico en vida de la Enfermedad de Gaucher. En numerosas ocasiones, al demostrar la presencia de células de Gaucher.¹³ Estos elementos son tan numerosos que en ocasiones sustituyen completamente la pulpa del órgano.

Por esta razón *Pittaluga y Rof*^{2g} han aconsejado practicar la punción del bazo en aquellos casos en que el estudio de la médula ósea resultó negativo. No debe practicarse en aquellos enfermos que han presentado fenómenos hemorrágicos o que tienen trombocitopenia acentuada, como ocurrió en dos de nuestra serie.

El estudio de la médula ósea obtenida por la conocida técnica de la punción esternal, también permite comprobar el diagnóstico en muchos casos.²⁰ Este procedimiento es más sencillo y menos riesgoso que la punción esplénica. De gran interés resulta la comprobación reiterada de células de Gaucher en la médula ósea de familiares normales de enfermos que sufrían de cerebrosidosis.²⁶

Las células de Gaucher constituyen el detalle histológico fundamental de la enfermedad (figs. 2, 2a, 2b). Son células grandes, redondas, ovales o poliédricas, de 20 a 80 micras de diámetro. Generalmente

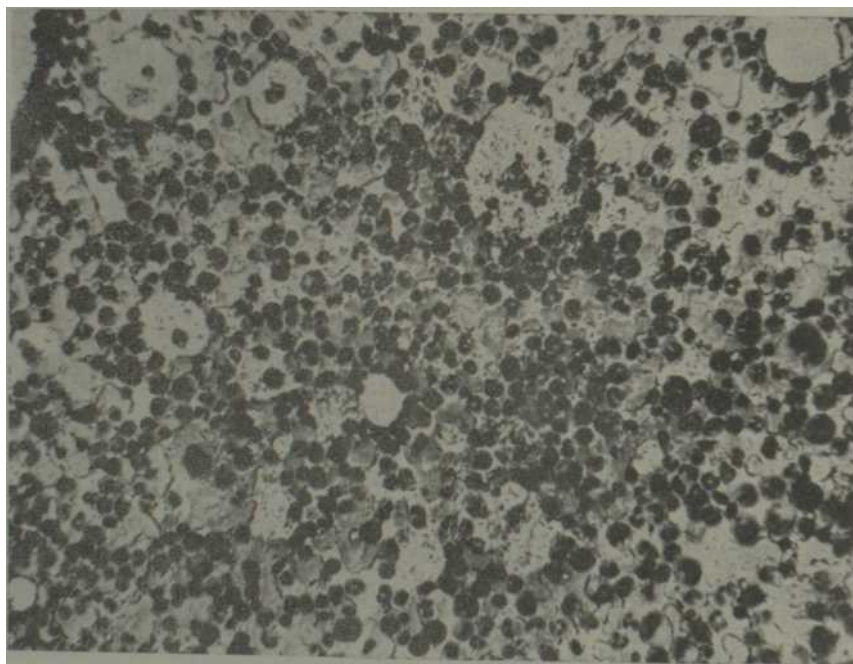


Fig. 2.—Infiltración masiva de la médula ósea por células de Gaucher.

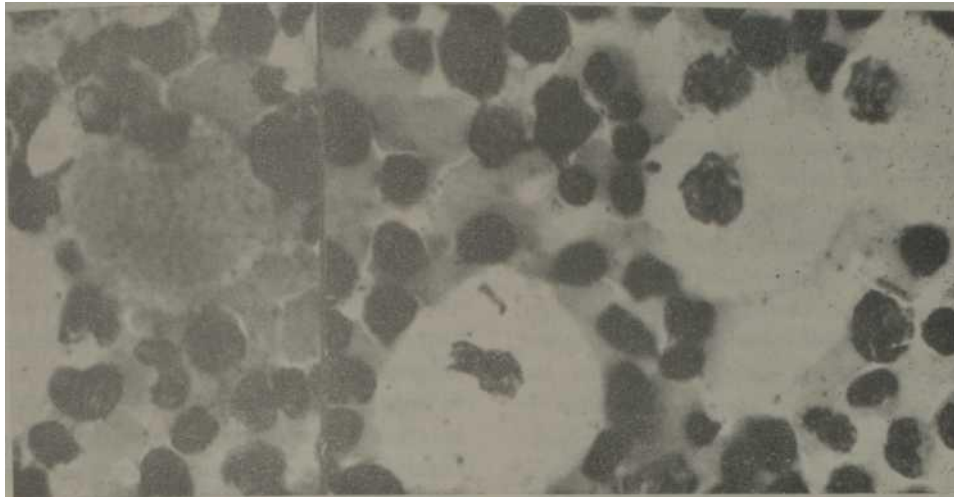


Fig 2 a. y Fig. 2-b. Algunos aspectos del citoplasma de las células de Gaucher. En (a) se observa una célula madura con astrositosis lipoidea avanzada. En (b) tres células en etapa de máxima astrositosis.

presentan un núcleo pequeño, redondo u oval, excéntrico, que se tiñe intensamente, de cromatina finamente granular y pequeño nucléolo exofílico. En ocasiones aparecen células multinucleadas, con 8 a 10 núcleos, que pueden confundirse con megacariocitos. El citoplasma es abundante, Schiff positivo,³⁰ a diferencia de las células de Niemann-Pick, y está surcado por una delgada red de fibrillas onduladas, que le confieren su característico aspecto arrugado. Estas estructuras se evidencian mejor con la colaboración azul de Mallory.

Con la ayuda del microscopio electrónico^{31,18} se ha podido precisar que el citoplasma contiene numerosos cuerpos de forma oval, redonda o irregular, que miden de 0,5 a 3 micras y se corresponden con las fibrillas observadas al microscopio de luz. Estos cuerpos citoplasmáticos están rodeados de una membrana densa y contienen numerosas formaciones tubulares ligeramente osmíofilas, de diámetro variable entre 250 y 750 Å. Según Fishler y Reidbord¹⁹ los cuerpos citoplasmáticos representan mitocondrias alteradas. El material Schiff positivo se

localiza en estas estructuras, lo cual sugiere que en las mismas se localiza el complejo proteinacerebrósidos de la Enfermedad de Gaucher. Se ha comprobado actividad intensa de fosfatasa ácida en el citoplasma de las células de Gaucher,^{32,33} así como en el suero.^{34,35}

El medulograma nos permite conocer, además, el estado de las tres series medulares.

Las alteraciones hematológicas de la Enfermedad de Gaucher están relacionadas con la infiltración medular, el hiperesplenoismo o la asociación de ambos mecanismos. Las hemorragias consecutivas a la trombocitopenia pueden contribuir a agravar la anemia. La infiltración por las células de Gaucher puede conducir a una insuficiencia medular global, con caída de los tres sistemas y aparición en la sangre de hematíes nucleados³⁶ y mielocitos. En tales casos se han comprobado focos de metaplasia mieloide en el hígado.³⁰

Desde hace unas cuatro décadas Naegeli³⁷ señaló que la anemia, la tendencia a la

leucopenia y la trombocitopenia¹¹ "son síntomas de hiperesplenía y no solamente consecuencia de la formación de células de Gaucher en la médula ósea, pues en estos estados la extirpación del bazo determina mejorías considerables del estado general, de la anemia y desaparición de la diátesis hemorrágica". Tal afirmación ha sido comprobada posteriormente por numerosos autores. El hiperesplenismo puede ser global o selectivo, habiéndose comunicado casos con depresión de los tres sistemas,⁷ con anemia hemolítica y trombocitopenia,³⁸ leucopenia y trombocitopenia ligera,³⁹ trombocitopenia aislada simulando una púrpura trombocitopénica idiopática.⁴⁰

De nuestros cuatro enfermos, dos mujeres presentaron trombocitopenia apareciendo en ambas hiperplasias del sistema megacariopoyético con presencia de nigacariocitos inactivos, es decir, células de talla aumentada, con citoplasma de bordes bien definidos, ligeramente basófilo, y carente de sus características granulaciones. Asociada a la trombocitopenia, una de estas enfermas sufría de anemia de varios años de evolución.

A su ingreso presentaba 62 000 plaquetas, 6 gramos de hemoglobina por ciento e hiperbilirrubinemia de 1.18 mg, a predominio de la indirecta. Veinte días antes había tenido un parto complicado con una hemorragia importante, de la cual la trombocitopenia parece haber sido su causa principal.

El sistema eritropoyético presentó alteraciones interesantes. En tres enfermos la punción medular mostró la presencia de macroeritroblastos. En 1957 *Krinn y col.*,⁴¹ reportaron la presencia de médula megaloblástica en la Enfermedad de Gaucher. El enfermo presentaba un síndrome espruiforme y edemas. Se demostró hipoproteïnemia, disminución del calcio sérico y clorhidria normal. No se obtuvo remisión del cuadro con extracto hepático y sí con ácido

fólico, persistiendo la leucopenia, que se interpretó como manifestación de hiperesplenismo. Como hemos señalado, en la Enfermedad de Gaucher, puede presentarse anemia hemolítica, y según han comunicado algunos autores^{42,43} el rápido desarrollo de las células eritropoyéticas secundario al hemolisis mantenida, aumenta las necesidades de ácido fólico por encima de los ingresos dietéticos, de lo cual resultaría la megaloblastosis medular. Se ha hecho notar por *Willoughby y col.*⁴⁴ la importancia de la dieta inadecuada y de los trastornos en la absorción intestinal como factores coadyuvantes en la génesis de la deficiencia del ácido fólico.

El enfermo de *Krim et al* apoya estas observaciones.

Algunos autores señalan que la anemia de esta enfermedad suele ser hipocrómica y de grado ligero. Tres de nuestros enfermos presentaron cifras de hemoglobina de 11, 12,6 y 15 gramos por ciento, con índices y constantes corpusculares dentro de límites normales. La restante, como ya hemos señalado presentó una anemia hemolítica asociada a trombocitopenia. El sistema granulopoyético apareció hiperplástico en tres de nuestros enfermos, oscilando desde 6 600 hasta 13 200. Sin embargo, se señala que la leucopenia es frecuente habiéndola encontrado *Medoff y Bayrd'* en el 45% de sus enfermos.

La curva electroforética de las proteínas séricas mostró un aumento difuso de las gammaglobulinas en tres de nuestros cuatro enfermos. En uno de ellos se apreció un ligero aumento en la región gamma rápida, sin que el estudio inmunolectroforético mostrara alteraciones de las inmunoglobulinas gamma A o Gamma M. En tres de nuestros enfermos se realizó estudio inmunolectroforético empleando suero de caballo como antisuero, no apreciándose alteraciones morfológicas de las inmunoglobulinas Gg o Gin. Las anomalías de las globulinas séricas en la Enfermedad de

Gaucher han sido poco estudiadas y menos divulgadas. *Goldfarb, Atlas, y Goberman*^u comunicaron por primera vez en 1950, aumentos difusos de la gammaglobulina en cuatro de cinco pacientes con esta enfermedad, todos menores de 30 años. En 1963 *Osserman y Takatsuki*,^{i,c} observaron en el electroforetograma de un paciente con Enfermedad de Gaucher un aumento de gammaglobulina tipo M. Poco tiempo después *Tyson y col.*,⁴⁶ y *Pinkhas y col.*⁴⁷ comunicaron sendos pacientes con cerebro- sidosis, que también presentaron aumento de las inmunoglobulinas de tipo monoclo- nal. El paciente de *Osserman y Takatsuki* no mostró caracteres de malignidad, pero el de *Pinkhas y col.* fue considerado portador de un mieloma múltiple en asociación con la Enfermedad de Gaucher. Los tres enfermos referidos con anomalías de las globulinas tenían más de 50 años de edad.

En una serie de 16 enfermos, *Pratl, Estrom y Koch*^s estudiaron las anomalías de las inmunoglobulinas y encontraron un patrón normal en sus enfermos menores de cincuenta años; aumento difuso de una o más inmunoglobulinas en otros seis, y en un tercer grupo de cuatro enfermos mayores de cincuenta años, aparecieron anomalías de gammaglobulina tipo M en la electroforesis en gel de almidón y acetato de celulosa, que se identificaron en la inmunoelectroforesis como IgG tipo K. De estos cuatro enfermos sólo uno presentó lesiones óseas, y una plasmacitosis medular de dieciocho por ciento.

Hoy sabemos que el descubrimiento de anomalías de gammaglobulina tipo M no comporta necesariamente el diagnóstico de mieloma múltiple o macroglobulinemia, y aunque algunos enfermos evolucionan posteriormente hacia una de estas entidades, existe un 20 a 30% de pacientes con tales alteraciones que no responden a estas etiologías. Se ha planteado como una po-

sibilidad que el bazo infiltrado de la Enfermedad de Gaucher sea una fuente de producción de proteína monoclonal.

CONCLUSIONES

1. Se reportan cuatro pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher, tres de ellos hermanos. El proceso fue bien tolerado en estos últimos, pues uno permanecía con muy escasas molestias, y los otros dos estaban asinto- máticos.
2. La trombocitopenia estuvo presente en dos de nuestros enfermos. En la más joven, la más evolutiva, se asociaba a una anemia hemolítica de larga duración. La leucopenia no se presentó en nuestros enfermos.
3. Un aumento difuso de las gammaglobulinas se observó en tres enfermos. La inmunoelectroforesis fue normal en los tres enfermos investigados.
4. La laparoscopia nos permitió estudiar los caracteres macroscópicos del hígado y del bazo en tres enfermos. En dos de ellos apareció un tinte ligeramente anaranjado, sugestivo de esteatosis hepática, pero la biopsia realizada a uno, no mostró la presencia de grasas neutras.
5. La gannnagrafía esplénica confirmó el aumento de tamaño del bazo en los tres enfermos estudiados, y en dos de ellos se observó una marcada disminución de la radiactividad, probablemente en relación con alteraciones del parénquima esplénico.
6. Las lesiones pulmonares tuvieron una alta incidencia en nuestra escasa casuística, pues se comprobaron en tres de nuestros cuatro enfermos, y aparecieron en el estudio radiológico como lesiones micronodulares difusas y bilaterales, predominantes en las bases.

SUMMARY

San Martín Marichal, A. et al. *Gaucher's disease. A four-adult study*. Rev Cub Med 14: 1, 1975.

Four adult patients with Gaucher's disease three of whom are brothers. are presented, and a review of literature is made. Laparoscopic findings and the contributions of gammagraphy to the diagnosis of splenic parenchyma changes are reported. The high incidence of diffuse and bilateral micronodular pulmonary lesions, confluent at the base, are stressed.

RESUME

San Martín Marichal, A. et al. *Le syndrome de Gaucher. Etude de quatre adultes*. Rev Cub Med 14: 1, 1975.

Les auteurs présentent quatre malades adultes avec le syndrome de Gaucher, trois d'entre eux étaient frères. On fait la révision de la littérature. On présente les trouvailles laparoscopiques et les contributions de la gammagraphie dans le diagnostic des altérations du parenchyme splénique. On souligne la haute incidence de lésions pulmonaires micronodulaires, diffuses et bilatérales dans les bases.

FE3KME

Can MapTHH Mapa^aji A., a jp. lome ÓojiesHt. feyqeHae ^erapez B3POCJIHX óo;n>HHX. Hev Cub Med 14: 1, 1975.

nepeCTaBJIOTCH 4 B3pocjinx ^ejiOBeica, CTpaHTanpx (3ojie3HBB Tome, E3 hbx 3 opaTM. nnoBojiHTCH nepecMOTp jHTeTaTypH. Hpkbobitx coómeHae o jia- napockonmecKHx HaxojcKax a BKJiajie raMMMapa\$aa b onne,ne;ieHae wsarHocT- hkb B3MeHeHai3 napeHxMH cejiesemca. OTMe^aeTCH BHCOKaa ^iacTOTa mhkpo- HojyjiHpHKx ^epoHHHX nopaxeHaS, a TaKae jaa\$y3Hiix h HBycTopoHHax. coe- nahflnaaxh y ochob.

BIBLIOGRAFIA

1. —Herrling, K. M. and P. O. Hillborg. Neurological signs in juvenile form of Gaucher's disease. Acta Paediat 51: 137, 1962.
2. —Aballí, A. J. et al. La Enfermedad de Gaucher. Primera observación de un niño cubano. Bol Soc Cub Pediat 10: 547, 1938.
3. —Fernández Tosco, M. A. La Enfermedad de Gaucher en un lactante. Bol Soc Cub Pediat 13: 252, 1941.
4. —Fraga, R. et al. Enfermedad de Gaucher aguda del lactante. Reporte de un caso Arch Med Infant 20 256, 1951.
Montalvo, J. R. et al. Enfermedad de Gaucher aguda congénita. Arch Med Infant 25: 229, 1956.
6. —Prado Vargas, G. y Pascual Gispert. Enfermedad de Gaucher. Primera observación clínica de un adolescente cubano. Arch Med Int 6: 40, 1940.
7. —Medojj, A. S. and E. D. Bayrd. Gaucher's disease en 29 cases: hematologic complications and effect of splenectomy. Ann Int Med 40 : 481, 1954.
8. —Gaucher, E. De l'épithélioma primitif de la rate. Tesis de París, 1882.
9. —Marchand, F. Über sog. idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher), Munch Med Wochenschr 54: 1102. 1907.
10. —Lieb, H. Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie. Typus Gaucher. Zeitschr F Physiol Chem 140 : 305, 1924.
11. —Cushing, E. H. and A. P. Stout. Gaucher's disease. Arch Surg 12 : 539, 1926.
12. —Bloom, W. and R. Kern. Splens from Gaucher's disease lipid histiocytosis: Chemical analysis. Arch Int Med 39: 456, 1927.
13. —Pick, L. A classification of diseases of lipid metabolism and Gaucher's disease. JAMA 185: 453, 1933.
Aghion, H. La maladie de Gaucher dans l'enfance. Tesis de París, 1934.
14. —Fialliday, et al. On isolation of glucose-containing cerebroside from spleen in case of Gaucher's disease. J Biol Chem 132: 171, 1940.

16. —Uzman, L. L. The lipoprotein of Gaucher's disease. *Arch Pathol* 51: 329, 1951.
17. —Uzman, L. L. Polycerebroside in Gaucher's disease *Arch Pathol* 55: 181, 1953.
18. —Thannhauser, S. J. Lipoidosis. *Enfermedades del metabolismo lípido intracelular*. 3 ed., pp. 496. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1961.
19. —Fisher, E. R. and H. Reidbord. Gaucher's disease: pathogenetic considerations based on electron microscopic and histochemical observations. *Am J Pathol* 41: 679, 1962.
20. —Stein, M. and L. T. Gardner. Acute infantile Gaucher's disease. *Pediatrics* 27: 491, 1961.
21. —Trams, E. G. and R. O. Brady. Cerebroside synthesis in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 39: 1546, 1960.
22. —Brady, R. O. et al. Demonstration of a deficiency of glucocerebroside-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 45: 1112, 1966.
23. —Groen, J. and A. H. Garrer. Hereditary mechanism of Gaucher's disease. *Blood* 3: 1238, 1948.
24. —Groen, J. Gaucher's disease. Hereditary transmission and racial distribution. *Arch Intern Med* 113: 543, 1964.
25. —Hsia, D. Y. et al. Gaucher's disease. Report of two cases in fathers and son and review of the literature. *New Eng J Med* 261: 164, 1959.
26. —if'iedemann, H. R. and H. Gerken. Gaucher's cell in healthy relatives of patients with Gaucher's disease. *Lancet* 2: 866, 1964.
27. —Myers, B. Gaucher's disease of lungs. *Br Med J* 2: 8, 1937.
28. —Pittaluga, G., and J. Rol. Beitrag Zur Kenntniss des Morbus Gaucher-Schlagenhauer. *Fol Haematol (Leipzig)* 46: 209, 1932. Citado por Moeschlin.
29. —Thomson, M. L. Gaucher's disease: diagnosis by sternal puncture. *Br Med J* 1: 263, 1945.
30. —Morrison, R. W. and J. Hach. Histochemical studies in Gaucher's disease *Am J Pathol* 25: 597, 1949.
31. —Demarsh, Q. B. and J. Kauz. The submicroscopic morphology of Gaucher cells. *Blood* 12: 324, 1957.
32. —Crocker, A. C. and B. H. Landing. Phosphatase studies in Gaucher's disease. *Metabolism* 9: 341, 1960.
33. —Roznszajn, L. and P. Efrati. Cytochemical and phase-contrast observations on Gaucher's cells. *Acta Haematol* 25: 43, 1961.
34. —Uzman, L. R. and M. Stwick. High acid phosphatase level indicating Gaucher's disease in patient with prostatism. *JAMA* 164: 2034, 1957.
35. —Esborn, B. and P. Hillborg. On the increased serum acid phosphatase in Gaucher's disease. *Scand J Clin Lab Invest* 12: 504, 1960.
36. —Melamed, S. and W. Chester. Osseous form of Gaucher's disease: case *Arch Intern Med* 61: 798, 1938.
37. —Aeegeli, Otto. *Tratado de hematología clínica*. V ed., p 615. Editorial Labor, S. A. Barcelona, 1934.
38. —Mandlebaum, H. et al. Gaucher's disease. Case with hemolytic anemia and marked thrombopenia; improvement after removal of spleen weighing 6822 grams. *Ann Int Med* 16: 438, 1942.
39. —Matoh, Y. and K. Fried. Chronic Gaucher's disease. *Isr J Med Sci* 1: 521, 1965.
40. —Davis, F. C. et al. Gaucher's disease with thrombocytopenia. an instance of selective hypersplenism. *Bull Hosp Joint Dis* 83: 176, 1949.
41. —Krlm, M., et al. Gaucher's disease with megaloblastic bone marrow. *Arch Intern Med* 87: 418, 1951.
42. —Chanarin, I. et al. Folic-acid deficiency in haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 5: 245, 1959.
43. —Willoughby, M. L. N. et al. Megaloblastic erythropoiesis in acquired hemolytic anemia. *Blood* 17: 351, 1961.
44. —Goldfarb, R. A. et al. Electrophoretic studies in Gaucher's disease. *Am J Clin Pathol* 20: 963, 1950.
45. —Osserman, E. F. and K. Takatsuki. Plasma cell myeloma: Gamma globulin synthesis and structure. *Medicine* 42: 357, 1963.
46. —Tyson, M. C. et al. Gaucher's disease (with elevated serum acid phosphatase level) masquerading as cirrhosis of the liver. *Am J Med* 37: 156, 1964.
47. —Pinkhas, J. et al. Coincidence of multiple myeloma with Gaucher's disease. *Isr J Med Sci* 1: 537, 1965.
48. —Pratt, P. W. et al. Immunoglobulin abnormalities in Gaucher's disease: Report of 16 cases. *Blood* 31: 633, 1968.