

# Enfermedad de Gaucher en Colombia

Doctores: GERZAIN RODRIGUEZ \*  
DARIO CADENA \*\*

## INTRODUCCION

La enfermedad de Gaucher es un trastorno metabólico familiar, caracterizado por el acúmulo en el sistema retículo-endotelial y otros tejidos de glucolípidos. Se ha demostrado que el trastorno se debe a la disminución o ausencia de la enzima glucocerebrosidasa<sup>1,2</sup>. Se reconocen dos formas clásicas de la enfermedad: aguda o infantil y crónica o adulta. La primera es grave y por lo regular fatal antes de los dos años de edad, cursa con síntomas neurológicos y se presenta en poblaciones no judías<sup>3,4</sup>. La forma crónica es más común en judíos, permite una vida larga y se caracteriza básicamente por esplenomegalia y lesiones óseas<sup>5</sup>.

El propósito de este trabajo es el de presentar un caso de la forma aguda de la enfermedad de Gaucher, revisar la frecuencia de esta entidad en Colombia y comentar algunos aspectos de interés relacionados con esta enfermedad.

### Presentación del caso:

W. P. H. C N° 153145, niño de sexo masculino y 15 meses de edad, na-

tural y procedente de Punte Nacional (Santander), es traído al servicio de urgencias del Hospital San José de Bogotá, el 4 de septiembre de 1970 por presentar fiebre, anorexia y marcada palidez. Según los informantes, los síntomas se iniciaron 8 semanas antes y aumentaron en forma progresiva.

Producto de embarazo y parto normales, es el único hijo del padre de 24 años y madre de 21, aparentemente sanos y sin historia de enfermedades familiares. Cabe anotar consanguinidad de primer grado entre ellos. Sostuvo la cabeza a los 6 meses y al momento del ingreso sesenta sostenido. Fue vacunado para DPT y viruela. Recibió leche de vaca completa hasta los 6 meses y luego dieta corriente.

Al examen físico se encontró un niño con marcado retraso pondo-estatural y mental. La temperatura fue de 38°C., se hallaba bien hidratado y era muy notoria la palidez. El peso fue de 4.200 gramos (Normal: 8 k. aprox.) la talla de 67 cms. (Normal: 75 cms.) la circunferencia cefálica de 44 cms. y la torácica de 42. No se apreciaron alteraciones en el aparato cardiopulmonar. El abdomen, blando y depresible, permitió palpar una hepatomegalia de 5 cms. por debajo del reborde costal y espleno-

\* Del Grupo de Patología del INPES, Profesor Asistente. Departamento de Morfología. Facultad de Medicina Universidad Nacional.

\*\* Profesor Asistente, Universidad del Rosario.

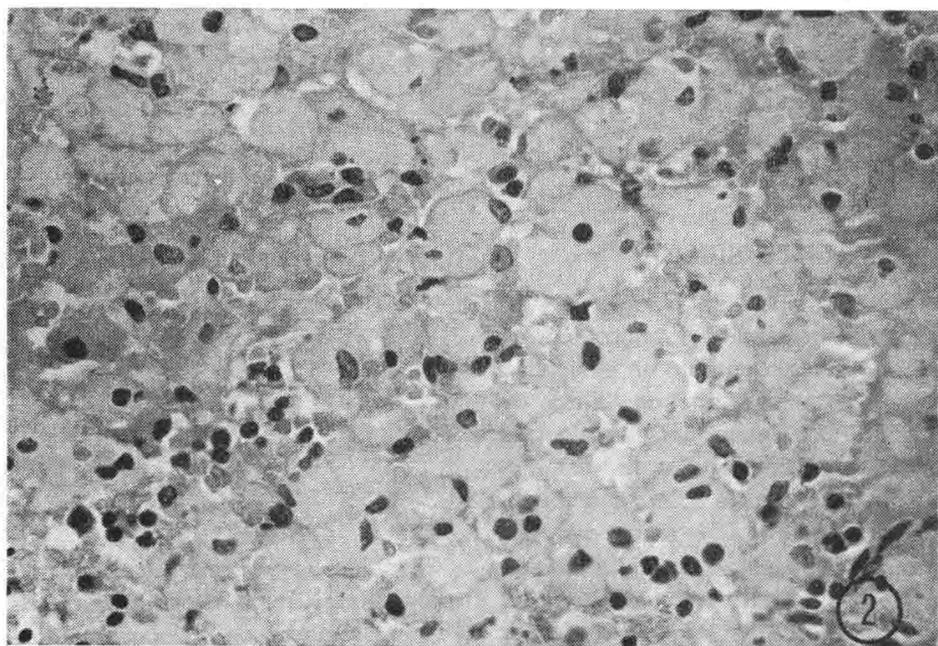


Figura 2

*Células de Gaucher, algunas binucleadas, reemplazando extensamente el parénquima de un ganglio linfático x 160. H. E.*

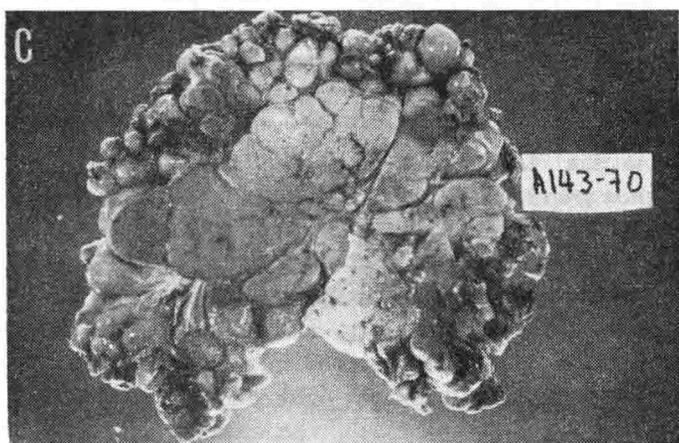
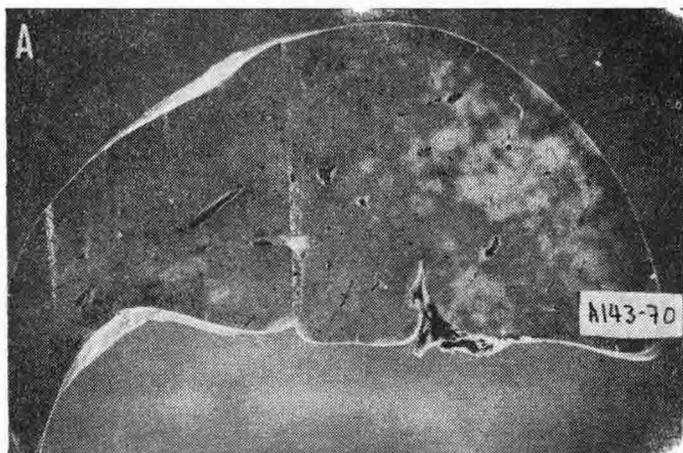
megalia de 9 cms. Hay además adomegalias generalizadas. El examen neurológico mostró un niño retraído, con respuesta retardada a los estímulos, indiferente, que sostiene la cabeza, no camina, y solo se sienta con ayuda. El llanto es débil y emite sonidos guturales. No es capaz de decir palabras simples como "papá" o "mamá". No hay signos meníngeos ni alteraciones motoras.

Con el diagnóstico de posible reticuloendoteliosis se practicó mielograma y se procedió a extirpar un ganglio linfático axilar y a realizar biopsia hepática por punción para estudio histológico. Las preparacio-

nes (C-2648-70) demostraron un reemplazo de la arquitectura ganglionar por numerosas células grandes, cuyo tamaño está entre 70 y 90 micras, de citoplasma pálido, núcleo excéntrico y picnótico, a veces binucleadas (Fig. 2). La coloración de PAS fue positiva para el material citoplasmático que en preparaciones favorables aparece como fibrilar o en estrías. En el hígado y la médula ósea se observa células idénticas, que corresponden a las "células de Gaucher".

En el servicio de pediatría el paciente evolucionó en forma desfavorable, presentó estertores alveo-

Figura 1  
Hígado, bazo y ganglios linfáticos mesentéricos.



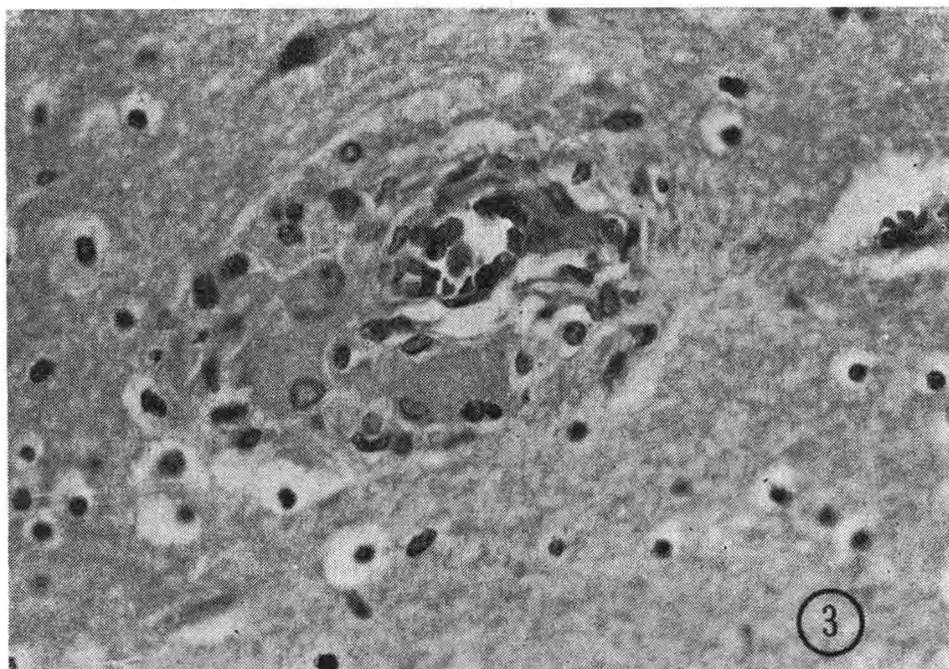


Figura 3

*Espacio perivascular del cerebro ocupado en su mayoría por células de Gaucher x 400. H. E.*

lares diseminados y a pesar del tratamiento murió con un cuadro de insuficiencia respiratoria por bronconeumonía.

A la autopsia (A-143-70) se halla un niño desnutrido, cuyo peso es de 4.700 gramos. A la inspección se aprecia infección purulenta en la axila derecha, en el lugar donde se practicó la biopsia. Los pulmones pesan 120 gramos y en ellos se observan extensos focos bronconeumónicos. El hígado, de 700 gramos se halla notoriamente aumentado de tamaño (Normal: 320 gramos). La cápsula es lisa, brillante y al corte el parénquima es firme y de color amarillo (Fig. 1-A). El bazo se halla tam-

bién aumentado de tamaño y su peso es de 500 gramos (Normal: 27 grs.). Al corte la superficie es firme, dura, elástica y con algunas áreas hemorrágicas subcapsulares (Fig. 1-B). Además, prácticamente todos los ganglios linfáticos se hallan aumentados de tamaño (Fig. 1-C). El estudio histológico de hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea revela un extenso infiltrado por células de Gaucher. El encéfalo pesa 930 gramos (Normal: 950) y macroscópicamente es normal. El estudio histológico de éste, muestra células de Gaucher perivasculars, principalmente alrededor de venas (Fig. 3) o en la vecindad de capilares (Fig. 4). Son

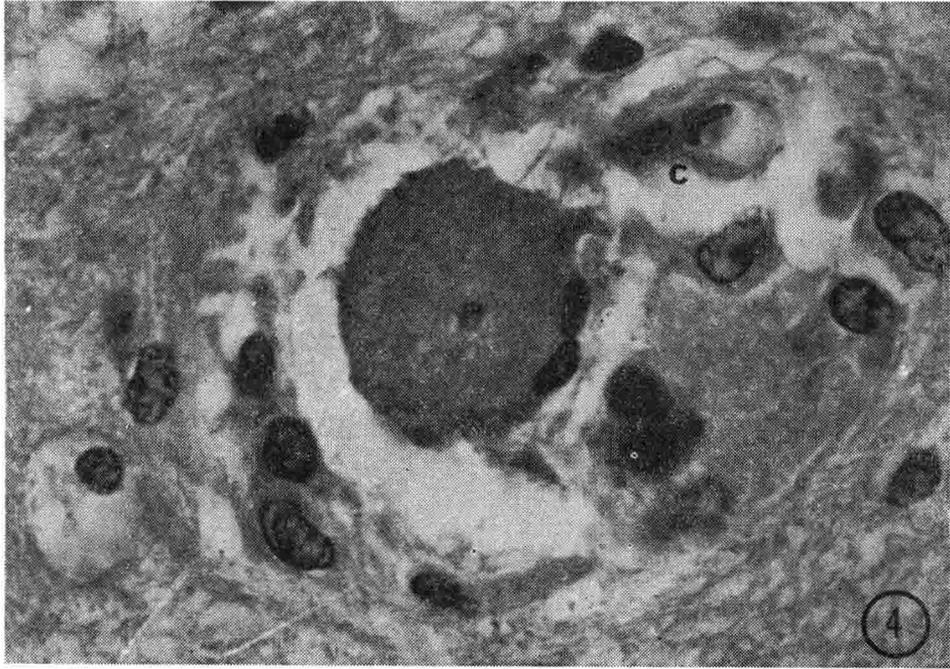


Figura 4

Típica célula de Gaucher en un espacio perivascular del cerebro 1000 x. C = CAPILAR H. E.

más abundantes en los núcleos basales y en la corteza. Algunas neuronas tienen citoplasma globular, o vacuolado, pero no nos fue posible determinar si en ellas hay también depósito de querasina. No se observó mieloclasia ni gliosis reaccional.

#### Discusión:

La forma aguda de la enfermedad de Gaucher aparece durante los primeros 6 meses de vida, raras veces desde el nacimiento<sup>3</sup>, y se caracteriza por deficiencia mental, hipertonía, retraso pondo-estatural, es-

tados febriles y un curso rápido, mortal, lo que ha hecho que a esta variedad de la enfermedad se le denomine también "maligna". El cuadro histopatológico muestra abundancia de células típicas repletas de querasina en una gran variedad de órganos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC), en donde tienden a ser perivasculares. Cuando estas células se aprecian en la meninge y en diversos sitios del SNC, explican la sintomatología neurológica. Sin embargo, en algunas formas agudas el compromiso nervioso puede ser mínimo, siendo difícil demostrar las células de Gaucher<sup>6</sup>.

Los hallazgos presentados en nuestro caso corresponden a los descritos en la forma aguda. La presencia de células de Gaucher en el SNC, hace conclusivo nuestro diagnóstico, ya que en la forma crónica no hay compromiso de dicho sistema. La consanguinidad de los padres puede ser un factor determinante para que el paciente sea homocigote y por lo tanto presente la forma aguda o severa de la enfermedad. Sin embargo, cabe anotar que padres con enfermedad de Gaucher engendran casi siempre hijos sanos<sup>3</sup>, haciendo confuso el mecanismo genético de transmisión de este padecimiento. Es importante tener en cuenta que en una familia se presenta solo un tipo de enfermedad y que el 50% de los descendientes son afectados<sup>3, 5, 7</sup>.

El diagnóstico microscópico no ofrece mayor dificultad por la gran cantidad de células típicas presentes en ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, bazo, y en la autopsia, casi en todos los órganos<sup>8</sup>. Es conveniente recordar que la sola presencia de células de Gaucher no constituye un índice absoluto para el diagnóstico de la enfermedad, porque ellas se han encontrado en algunos tipos de leucemia<sup>9, 10</sup>, siendo indiferenciables por medio de la microscopía de luz o electrónica. Su presencia en las leucemias se explica por el metabolismo aumentado de cerebrósidos, que hace que la glucocerebrosidasa sea insuficiente por exceso de sustrato.

Como complementos importantes para el diagnóstico están la coloración de PAS, que es positiva, ya que el material acumulado, es un glucolípido, y la microscopía electrónica. Este último procedimiento, empleado en el presente caso, demuestra la queratina acumulada bajo la forma de depósitos tubulares, rodeados por una membrana y que dejan muy poco citoplasma libre para el resto de organelos celulares (Fig. 5-6)<sup>11</sup>.

El material fijado en formol al 10% preserva bien las estructuras tubulares (Fig. 6), las que hemos demostrado no solo en este caso, en que el material estuvo en formol durante 6 meses, sino también en un hígado que ha permanecido en formol durante 6 años<sup>12</sup>. Este hecho es muy importante porque puede facilitar el envío de material desde lugares muy distantes hasta centros con mejor dotación, sin necesidad de recurrir a fijadores costosos. Además el glutaraldehído, fijador común en microscopía electrónica, extrae total y rápidamente el glucolípido en 2-4 semanas, como lo hemos podido observar en este caso. Por tanto el glutaraldehído, no debe usarse como fijador durante tiempo prolongado (Ej: más de una semana) en este tipo de tesarismosis.

La primera publicación colombiana sobre la enfermedad de Gaucher fue hecha por Cadavid en 1925<sup>13</sup>, pero creemos que tanto el aspecto clínico como el histológico del caso presentado, no corresponde a esta enfermedad. Echavarría y colabora-

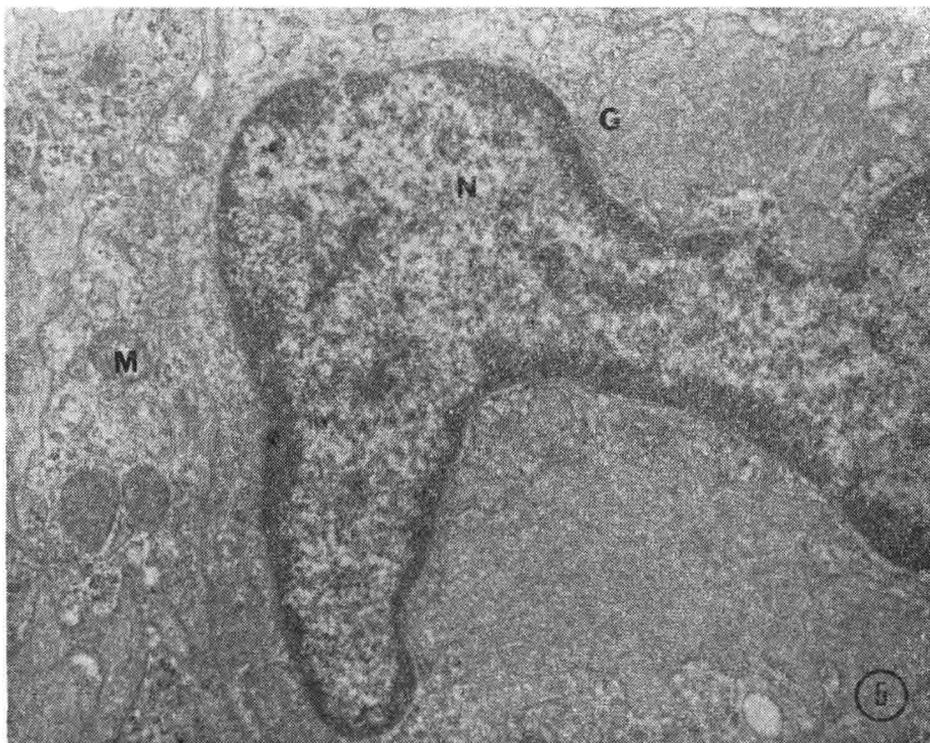


Figura 5

Segmento de una célula de Gaucher en el hígado de un paciente con la forma crónica del padecimiento. La mayoría del citoplasma está ocupado por los depósitos de glucolípidos (G) que adoptan forma tubular con un diámetro promedio de 325 Å y están incluidos dentro de una membrana, M = mitocondria, N = núcleo. x 30.000.

Material obtenido por biopsia y fijado en glutaraldehído — ácido ósmico con buffer de fosfato.

dores, en 1966<sup>8</sup>, informaron dos casos, uno de ellos de la variedad aguda. En 1970, Rodríguez y colaboradores presentaron tres casos de la forma crónica ante el XIII Congreso de la Sociedad Colombiana de Patología reunido en Popayán (remitido para publicación), y los autores tienen conocimiento de la ocurrencia de otros casos, no publicados, así:

Doctor E. Duque (Cali) —1 caso—. Forma Aguda.

Doctor M. Robledo (Medellín) —1 caso—. Forma Aguda.

Doctores A. Méndez L. y Mendoza C. (Bogotá) —2 casos—. Forma crónica.

Doctores Martínez y H. Alvarado (Bogotá) —2 casos—. Forma Aguda.

Es decir conocemos la existencia de 12 casos equitativamente repartidos entre las formas aguda y crónica.

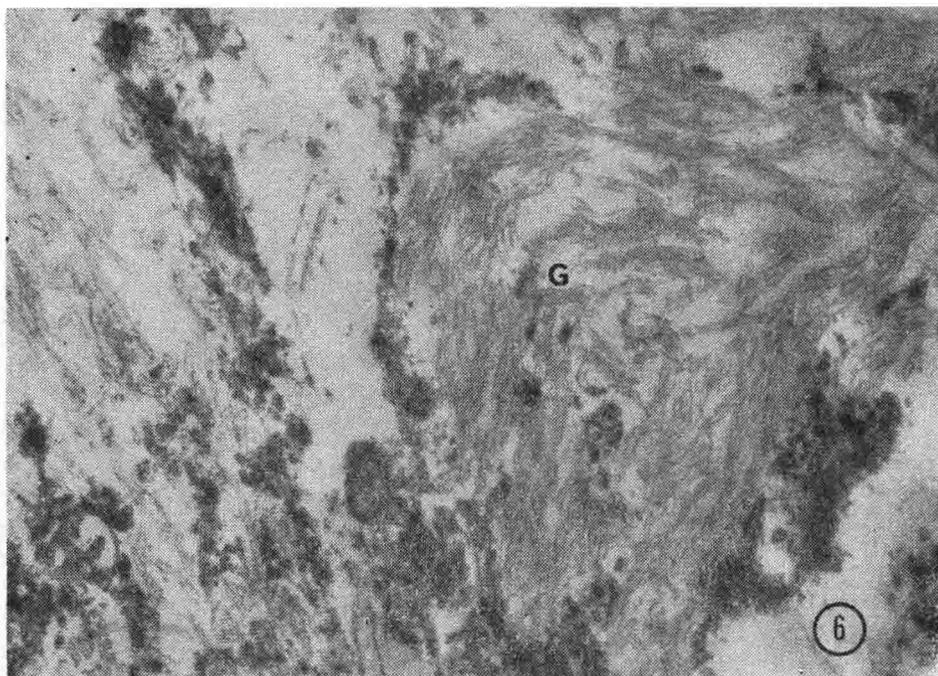


Figura 6

*Segmento de una célula de Gaucher en el hígado del paciente presentado en este estudio. El material es de autopsia y permaneció durante 6 meses en formol al 10%. Los depósitos tubulares de glucolípidos (G) se aprecian claramente. — x 30.000.*

## RESUMEN

Se presenta un caso de la forma aguda de la enfermedad de Gaucher en un niño de 15 meses. Microscópicamente se hallaron células de Gaucher perivasculares, en el sistema nervioso central (SNC). Por microscopía electrónica se demostraron los típicos depósitos tubulares de glucolípidos en material (Hígado) pre-

servado en formol durante 6 meses, mientras que estos depósitos fueron extraídos totalmente por glutaraldehído al 3% en buffer de fosfato durante 2-4 semanas. Una revisión de la casuística de esta enfermedad en Colombia muestra que existe una docena de casos de esta entidad, 6 de la forma aguda y 6 de la forma crónica.

## SUMMARY

One case of the acute form of Gaucher's disease in a 15 months old child is presented. At the microscope were found peri-vascular Gaucher's cell in the central nervous system. At the electronic microscope typical tubular deposits of glucolipids were demonstrated in liver material preserved

in formalin during six months, meanwhile those deposits were withdrawn totally for 3% gliceric-aldehyde in fosfate buffer during 2-4 weeks.

A review of the Colombia literature shows 12 cases, six acute and six of the chronic form.

## Agradecimientos:

Este trabajo fue hecho en estrecha colaboración con el Departamento de Cirugía y la Sección de Hematología de la Facultad Nacional de Medicina, Hospital San Juan de Dios.

Los autores desean expresar su agradecimiento al Laboratorio de Microscopía Electrónica del Instituto Nacional de Cancerología, en donde se realizó la parte de ultraestructura de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Brady, R. O., Kanfert, J. N. and Shapiro, D.: **Metabolism of Glucocerebrosides. II. Evidence of enzymatic deficiency in Gaucher's disease.** Biochem. Biophys. Res. Commun, 18: 221, 1965.
2. Philippart, M., Rosenstein, B. and Menkes, J. H.: **Isolation and characterization of the main splenic glucolipids in the normal organ and in Gaucher's disease: evidence for the site of metabolic block.** J. Neuropath. Exp. Neurol. 24: 290-303, 1965.
3. Drukker, A., Sachs, M. I. and Gatt, S.: **The infantile form of Gaucher's disease in an infant of Jewish Sephardi Origin.** Pediatrics 45: 1017-1023, 1970.
4. Groen, J. J.: **Gaucher's disease: hereditary transmission and racial distribution.** Arch. Intern. Med. 113: 543, 1964.
5. Silverlein, N. M. and Kelly, P.: **Osteoarticular manifestations of Gaucher's disease.** Am. J. Med. Sci 253: 569, 1967.
6. Chang-lo, M., Yam, T. L. and Rubenstone, A. I.: **Gaucher's disease. Review of the literature and report of twelve new cases.** Am J. Med. Sci 254: 303, 1967.
7. Thannhauser, S.: **Lipidoses of the Cellular Lipid Metabolism.** Oxford University Press, 1950.
8. Echavarría, A., Harry, N., Bedoya, V. y López, F.: **Enfermedad de Gaucher.** Pediatría (Bogotá) 8: 67, 1966.
9. Witzleben, C. L., Drake, W. L., Samman, J. and Mohabbat, O.: **Gaucher's cells in acute leukemia of Childhod.** J. Pediatrics 76: 129, 1970.
10. Rossner, F., Dosik, H., Kaiser, S., Lee, S. and Morrison, A.: **Gaucher cells in leukemia.** JAMA 209 (6): 935, 1969.
11. Lee, R. E.: **The fine structure of the Cerebroside Occurring in Gaucher's disease.** Proceed. Nat. Acad. Sci 61: 484, 1968.
12. Rodríguez, G., Alvarado, H., Yunis, E., Sabogal, A. y García, J.: **Enfermedad de Gaucher. Estudio de una familia.** Trabajo presentado durante el XIII Congreso de la Sociedad Colombiana de Patología reunido en Popayán, Diciembre 1970. Remitido para publicación.
13. Cadavid, F. L.: **Un caso de enfermedad de Gaucher.** Rev. Med. Quirurg. Hosp. Bogotá. 1 (4): 167-169, 1925.