

HOSPITAL INFANTIL DOCENTE "DR. ANGEL A. ABALLI".

ARROYO NARANJO, CIUDAD HABANA.

## Gaucher Juvenil: estudio de cuatro pacientes

Por los Dres.:

NORALTO MORFI GRILLO\*, ERIC MARTINEZ TORREZ\*, MIRIAM NOTARIO RODRIGUEZ\*,  
DAVID CAZAÑAS ALDAMA\*\* Y MADAY QUINTERO PEREDA\*\*\*

Morfi Grillo, N. y otros. *Gaucher Juvenil: estudio de cuatro pacientes*. Rev Cub Ped 50: 1, 1978.

Se presentan cuatro pacientes portadores de la enfermedad de Gaucher, forma *juvenil*. En tres de ellos fue completamente demostrada esta forma, por su evolución, y el cuarto caso, más joven, con gran probabilidad de que sea. Se expresan las características clínicas, radiológicas y electroencefalográficas, y se insiste en la importancia de conocer esta enfermedad, por cuanto el diagnóstico prenatal de la misma ya es posible y con ello se logrará hacer consejo genético seguro. Se expresa que además, se aproxima la época en que se podrá tratar directamente al paciente afectado por la enfermedad de Gaucher administrándole la enzima en falta, lo cual mejorará el pronóstico de esta entidad, hasta ahora fatal.

La enfermedad de Gaucher es una afección poco frecuente, hereditaria, debida a un error congénito en el metabolismo de los lípidos. Se produce al existir un defecto de la enzima glucocerebrosidasa, la cual cataliza la hidrólisis de glucocerebrósidos en glucosa y ceramida. Las variaciones en el cuadro clínico de esta enfermedad de-

penden del grado de deficiencia de esta enzima: los pacientes con la forma adulta crónica tienen reducida grandemente la cantidad de la misma en los tejidos (15% del promedio normal) y el único paciente con la forma infantil o aguda investigado hasta el presente no poseía actividad enzimática alguna.<sup>1</sup> Su herencia es de tipo autosómica recesiva.

Fundamentalmente esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de cerebrosidos en las células del sistema reticuloendotelial, dando lugar a la formación de grandes células pálidas principalmente en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea, cuyo citoplasma tiene un patrón reticular que recuer-

\* Especialista de I grado en Pediatría. Hospital pediátrico docente "Dr. A.A. Aballi", Calzada de Bejucal km 7½, Arroyo Naranjo, Ciudad Habana (19).

\*\* Exprofesor de pediatría de la Universidad de La Habana. Exjefe de servicio del hospital pediátrico docente "Dr. A.A. Aballi".

\*\*\* Residente de pediatría del hospital pediátrico docente "Dr. A.A. Aballi".



Figura 1. El paciente No. 1 a la edad de 2½ años, quien muestra el aumento de volumen del abdomen, la gran hepatoesplenomegalia y la desnutrición marcada. Posteriormente continuó sus deterioros físico y mental hasta fallecer a los 6 años de edad.

da al papel arrugado o seda ajada. En el sistema nervioso hay pérdida de neuronas y degeneración aguda de células nerviosas que afectan particularmente las células de los núcleos craneales de cerebro medio, protuberancia y médula. Hay solamente un ligero acúmulo neuronal de glucolípido.<sup>2</sup>

Hasta fecha reciente se describían las formas aguda y crónica, a las cuales puede sumarse la descrita en 1962 por *Herrling y Hillborg*<sup>3</sup> y que se denominan juvenil o subaguda. En la forma infantil, los síntomas son evidentes en los primeros meses de la vida, ocurriendo la muerte desde algunos meses hasta los dos años de edad. El cuadro clínico

neuroológico es grave y rápidamente progresivo; afectación del intelecto, hipertonia muscular generalizada, hiperreflexia, opistótonos y fenómenos pseudo-bulbares. En la forma crónica los síntomas aparecen en la niñez tardía, adolescencia o edad adulta, el curso es lento y progresivo, con larga sobrevivencia, los síntomas neurológicos son discretos o están ausentes, y se caracteriza por esplenomegalia importante, hepatomegalia, lesiones óseas, manifestaciones hemorrágicas y cutáneas. En la forma juvenil<sup>3-6</sup> el curso no es tan rápido como en la forma aguda, pero lo es mucho más que en la forma crónica; fallecen después de los 3 años de edad, pudiendo alcanzar la adultez, y entre los 6 y 20 años se revelan una serie de características que podemos concretar en:

1. Retraso mental con un CI inferior de 74.
2. Trastornos de conducta, de tipo psicótico, hasta la demencia progresiva, a veces.
3. Signos neurológicos diversos: aparición lenta y progresiva de movimientos espasmódicos generalizados, torpes, con envaramiento y defectos de coordinación, evidenciables particularmente en los movimientos oculares que pueden llegar a la incapacidad para la abducción de los ojos, a veces *trismus* o disfagia y estridor laríngeo.
4. Epilepsia, especialmente con estados confusionales y ataques psicomotores.
5. Alteraciones constantes, aunque de intensidad variable en el trazado electroencefalográfico.

#### MATERIAL Y METODO

Se revisa la evolución clínica de cuatro pacientes afectados por esta enfermedad atendidos en el Hospital Pediátrico Docente "Dr. Angel A. Aballí" y

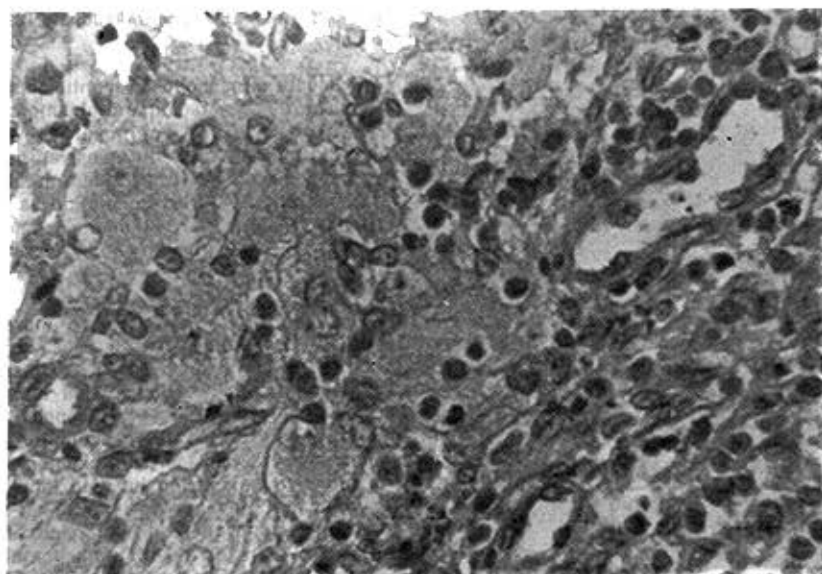


Figura 2. En la biopsia esplénica (así como del hígado y ganglios) se aprecian numerosas células de grandes diámetros con núcleo central o periférico y citoplasma fibrilar (células de Gaucher).

seguidos durante un espacio de tiempo entre dos y diez años. La atención continuada de dichos pacientes, en particular los tres primeros, nos ha permitido evaluar el progresivo deterioro físico y mental que se describe en el Gaucher juvenil. El cuarto paciente se encuentra en los inicios de su afección y sus manifestaciones son las correspondientes a este estadio.

A continuación presentaremos un resumen muy breve de cada uno de estos pacientes:

*Paciente 1.* DMC. HC 67427. Ingresó por primera vez a los 2 y medio años de edad por aumento de volumen del abdomen, que los padres habían notado desde su nacimiento. Presentaba ya en esos momentos desnutrición de III grado, palidez cutáneomucosa, uñas en vidrio de reloj, estrabismo convergente, microadenopatías cervicales y axilares, esplenomegalia que rebasaba la línea media llegando al pubis y hepatomegalia de 11 cm (figura 1). Retraso psicomotor (aún no caminaba a esta edad) y el resto del examen neurológico fue normal. Se constata anemia de 7.5 g% de Hb, leucopenia y plaquetas en el límite inferior de la normali-

dad. El medulograma realizado, así como las biopsias de hígado, bazo y ganglio linfático mostraron las células de Gaucher (figura 2). El medulograma realizado al padre no mostró células típicas de Gaucher, pero sí unas células atípicas como las que algunos autores<sup>7</sup> han descrito en los padres de sus pacientes por lo que le han llamado portadores sanos.<sup>8</sup> Las radiografías de hueso no mostraban alteraciones. El EEG era anormal, asimétrico, lento del hemisferio izquierdo. La evaluación mental arrojó un CI de 58. Fue esplenectomizado a los 3½ años. Continuó su deterioro físico y mental, con aumento aún mayor de su hepatomegalia. No presentó manifestaciones hemorrágicas, ni pigmentación de piel. Las radiografías de pulmones mostraban siempre un infiltrado reticular persistente. El paciente falleció a los 6 años de edad.

*Paciente 2.* OMC. HC 67817. Ingresó a los 4½ años de edad, porque dos semanas antes había ingresado su hermano (el caso anterior) con la misma afección. Presentaba tumoración abdominal que le habían notado desde la edad de 1 año. Igual que su hermano se constata esplenomegalia, hepatomegalia, anemia y adenopatías cervicales, así como desnutrición. Al examen neurológico, en ese momento, solamente mostraba estrabismo convergente (figura 3). Los estudios biopsicos evidenciaron células de Gau-



Figura 3. El paciente No. 2, hermano del anterior, al momento del diagnóstico de la enfermedad de Gaucher (4½ años de edad). Se aprecia la gran visceromegalia y ligero estrabismo. No otra manifestación neurológica en este momento.

cher. Se realizó esplenectomía a los 5 años de edad (figura 4).

A partir de ese momento, ingresa repetidas veces, manteniendo su cuadro nutricional con mejoría de la anemia. La hepatomegalia se mantuvo sin sustancial variación. Su mayor deterioro ha sido en la función intelectual, presentando además, convulsiones tónico-clónicas generalizadas desde la edad de 12 años (figura 5). Los estudios psicométricos muestran una progresiva disminución del CI llegando a ser inferior de 40. El EEG muestra un trazado anormal muy paroxístico, siendo lento de base. Numerosas descargas en ambos hemisferios, de puntas, polipuntas y ondas, en diferentes localizaciones y muy frecuentes en el temporal izquierdo. A

veces, crisis EEG generalizadas. Trazado multifocal.

Presenta cifoescoliosis acentuada, aumento de la base de sustentación, estrabismo convergente, dismetría y la voz es monótona y escandida. Los Rx de huesos largos muestran osteoporosis, con aspecto ensanchado de las metafisis y adelgazamiento del tercio medio de la diáfisis de ambos fémures. Los pulmones muestran una imagen retículo-granular fina, de aspecto infiltrativo.

*Paciente 3.* VMD. HC 166772. Ingresó por vez primera en nuestro centro a los 20 meses por hepatoesplenomegalia, anemia y desnutrición ligera (figura 6). Se diagnosticó enfermedad de Gaucher mediante estudio biopsico de hígado y bazo. Su desarrollo psicomotor hasta ese momento era normal y el examen neurológico negativo. Su evolución ha sido lenta, pero desfavorable, y un aumento enorme en su visceromegalia, por lo que fue esplenectomizado antes de los 4 años de edad, fundamentalmente por la dificultad mecánica que presentaba para la respiración. Su deterioro físico e intelectual es evidente (figura 7). No ha presentado crisis convulsivas, pero un EEG reciente es anormal, lento, fluctuante, mostrando ondas lentas generalizadas muy frecuentes.

*Paciente 4.* DSS. HC 187566. Es el paciente más joven y también el de más corto seguimiento y menor afectación actual. Tiene actualmente una edad de 3 años. Ingresó al año de edad por diarrea crónica de causa parasitaria y desnutrición, se encontró hepatoesplenomegalia y diagnosticándose una enfermedad de Gaucher al aparecer las células características en el medulograma. Su desarrollo psicomotor fue normal en el primer año de la vida, evidenciándose actualmente retardo del lenguaje. Presenta cifoescoliosis discreta y, a veces, leve convergencia del ojo derecho. A excepción de una hiperreflexia osteotendinosa profunda, el examen neurológico es normal (figuras 8 y 9). Mantiene anemia y trombocitopenia, EEG normal. Rx de tórax y huesos normales.

#### COMENTARIOS

Los tres pacientes primeros reúnen los criterios de edad de aparición de los síntomas y evolución de los mismos con afectación neurológica para considerarlos como una forma juvenil de enfermedad de Gaucher. El cuarto paciente se encuentra en los inicios de su afección, pero sus manifestaciones son las correspondientes a este estadio y todo hace pensar que la evolución será la

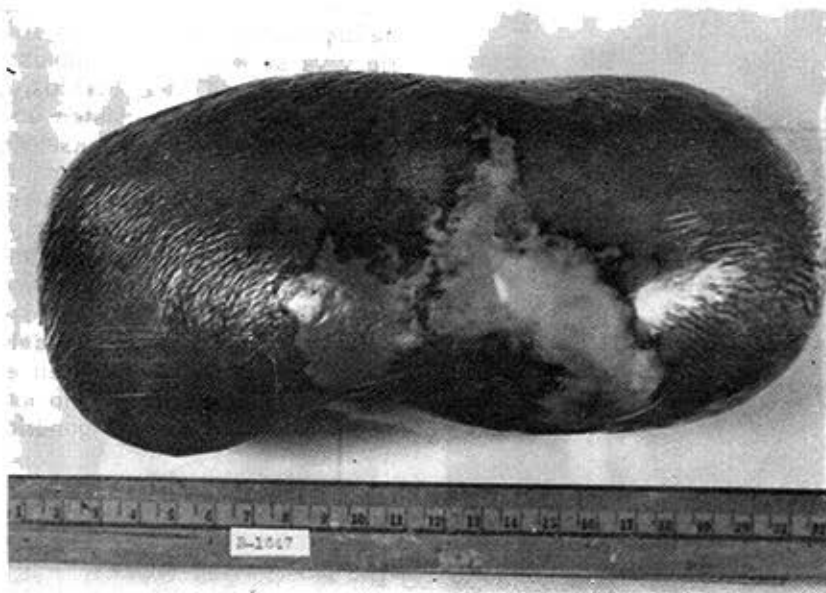


Figura 4. Bazo de gran tamaño (alrededor de 20 cm de longitud) extirpado a los 5 años de edad.



Figura 5. El mismo paciente No. 2 a la edad de 12 años. Su mayor deterioro ha sido en la función intelectual, y presenta, además, convulsiones tónico-clónicas y disminución progresiva del cociente intelectual. El EEG era de base lento, paroxístico multifocal.

de esta forma clínica. Algunas características comunes son: todos los pacientes fueron consultados con el facultativo alrededor del año de edad por abdomen distendido y anemia; hubo consanguinidad en las tres familias. Aunque proceden de la región occidental del país, no hemos podido encontrar que las tres familias estén unidas por algún tronco común. La desnutrición, el estrabismo y la evolutividad de su cuadro neurológico son factores comunes, así como los cambios electroencefalográficos en los pacientes según pasan los años. No es fácil poder precisar si la esplenectomía contribuye a la más rápida evolución de los síntomas, como han señalado algunos.<sup>8</sup>

Las alteraciones radiológicas en huesos y pulmones se manifestaron a partir de los 6 años de edad, no así las pulmonares, que lo hicieron en etapa más temprana.

Hasta ahora el único tratamiento posible ha sido el aporte, mediante transfusiones, de los elementos de la sangre

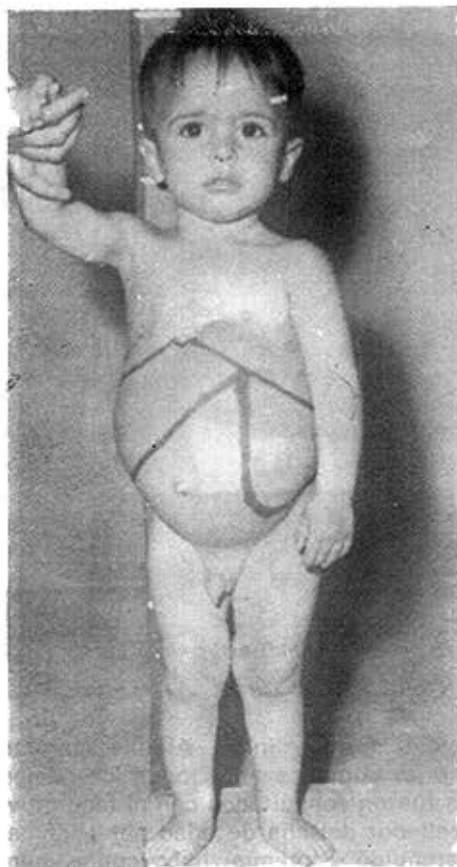


Figura 6. El paciente No. 3 a los 20 meses de edad, cuando ingresó para estudio de su anemia y gran hepatoesplenomegalia, y se le diagnosticó la enfermedad de Gaucher. Era entonces completamente normal desde el punto de vista neuropsíquico.

en déficit y en los pacientes 3 y 4 se realizaron transfusiones de concentrados de leucocitos en un esfuerzo de aportarle la enzima defectuosa. No obstante, surgen comunicaciones en la literatura médica internacional,<sup>9</sup> sobre la posibilidad de suministrar a estos niños la enzima glucocerebrosidasa, lo cual es

teóricamente posible después de haberse logrado su producción en el laboratorio y ya se han hecho algunos ensayos en humanos. Otros intentos, de más remota aplicación consisten en introducir un cambio en el mensaje genético destinado a producir la enzima, mediante un virus no patógeno. Finalmente señalemos que el conocimiento más completo y difundido de esta enfermedad se hace mandatorio, por cuanto ya existe la posibilidad de hacer el diagnóstico prenatal de esta enfermedad, determinando la actividad enzimática en el líquido amniótico de la gestante, lo que permite un adecuado consejo genético.

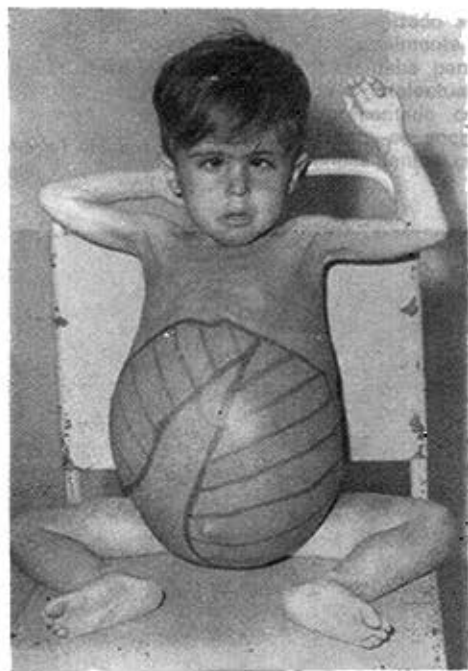


Figura 7. Unos años más tarde, el paciente No. 3 evidencia una evolución muy desfavorable, como puede apreciarse. No ha presentado convulsiones, pero el EEG es anormal, lento, fluctuante con ondas lentas generalizadas frecuentes.



Figuras 8 y 9. La paciente No. 4 es la más joven del grupo, ya que tiene unos tres años de edad al momento de hacerse esta fotografía. Muestra ligeras cifoescoliosis y, a veces, hiperreflexia osteotendinosa.

#### SUMMARY

Morfi Grillo, N. et al. *Juvenile Gaucher's disease. Study of four patients.* Rev Cub Ped 50: 1, 1978.

Four patients with *juvenile* Gaucher's disease are reported. In three out of them the form was completely evidenced as a result of its course; in the fourth patient who was younger there were evidences for its presence. The clinical, radiological and electroencephalographic characteristics are exposed, and the significance of the knowledge of this disease is emphasized since its prenatal diagnosis is already feasible and thus secure genetic suggestions can be readily performed. In the near future the enzyme in lack will be administered to the patient with Gaucher's disease and this will improve the prognosis for a disease which is fatal up to date.

#### RESUME

Morfi Grillo, N. et al. *Gaucher Juvénile: étude de quatre patients.* Rev Cub Ped 50: 1, 1978.

On présente 4 patients porteurs de la maladie de Gaucher dans sa forme *juvénile*. Chez trois patients, cette forme a été complètement démontrée par son évolution, chez le

quatrième, le plus jeune, il y a une grande probabilité pour cette forme. Les caractéristiques cliniques, radiologiques et électroencéphalographiques sont exposées, et on met l'accent sur l'importance de connaître cette maladie, car il est possible d'établir le diagnostic prénatal, et avec ceci on parviendra à un conseil génétique certain. On signale en plus, que bientôt on pourra traiter directement le patient atteint par la maladie de Gaucher au moyen de l'administration de l'enzyme qui lui manque, ce qui va améliorer le pronostic de cette entité, jusqu'à ce moment fatale.

## РЕЗЮМЕ

Морфил Грийо, Н. и др. Ранняя болезнь Гаучера: исследование четырёх пациентов. *Rev Cub Ped* 50:1, 1978.

Представляются четыре пациента с диагнозом заболевания Гаучера в ранней форме. В трёх случаях из четырёх была полностью продемонстрирована эта форма заболевания по своему развитию, а в четвёртом случае, более ранней, но с очень большой возможностью дальнейшего развития. Указываются клинические, радиологические и электроэнцефалографические характеристики и настаивается на большой важности исследования указанного заболевания, так как уже возможна постановка самого раннего диагноза этого заболевания, а с помощью раннего диагноза будет возможно сделать точное генетическое указание. Кроме того отмечается, что приближается время, когда будет возможно лечить пациентов, поражённых заболеванием Гаучера, администрируя ему нехватящую энзиму, что улучшает прогнозирование этого заболевания, включительно до рокового часа.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lynch, M.J. et al. Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology, 2da. Edición Revolucionaria. La Habana, 1972.
2. Holmes, L. et al. Mental Retardation. An Atlas of Diseases with Associated Physical Abnormalities. Macmillan Co., N. York, 1972.
3. Herling, K.M.; Hillborg, P.O. Neurological Signs in a Juvenile Form of Gaucher's Disease. *Acta Paediatr* 51: 137-154, 1962.
4. Claes, C.; Carpentier, G. Sur la forme juvénile de la Maladie de Gaucher. *J Neurol Sci* 4: 401-424, 1967.
5. Sánchez Villares, E. et al. Enfermedad de Gaucher de forma juvenil. *Rev Esp Pediat* 19: 112, 1963.
6. Vergara Domínguez, B. Enfermedad de Gaucher. Revisión de 10 casos en niños. Tesis para finalizar la Residencia en Pediatría. La Habana, 1966.
7. Fredrickson, D.S. Trastornos del Metabolismo de los lípidos, en Bases Biológicas en la Práctica Pediátrica. Cooke, R. y Levin, S., editores Salvat, Barcelona, 1970.
8. Breton, A. et al. A propós de deux cas de Maladie de Gaucher. *Pediatric* 14: 8, 1959.
9. Brady, R.O. Hereditary Fat-Metabolism Diseases. *Sci Am* 229, 2: 88-97, 1973.

Recibido: mayo 19, 1977.

Aprobado: setiembre 6, 1977.