

**Artículo original****Enfermedad de Gaucher. Estudio de 14 niños**

Dr. Luis Carbajal Rodríguez,\* Dra. Éricka Vargas Quevedo,\*\* Dr. José N. Reynes Manzur,\*\*\* Dr. José Luis Flores Díaz,\*\* Dra. Laura Tlachi Corona,\*\* Dr. Raymundo Rodríguez Herrera,\*\*\* Dra. Rosalba Barrios Fuentes,\*\*\* Dr. Jorge Zarco Román,\*\* Dra. Leticia Belmont Martínez\*\*

**Resumen**

La enfermedad de Gaucher designa a una serie de síntomas en pacientes que manifiestan hidrólisis intracelular de macrófagos disminuida de glucosilceramida. Es un desorden genético de carácter autosómico recesivo por mutaciones en los genes que codifican la producción de glucocerebrosidasa, que degrada a estos glucoesfingolípidos. Representa 6.3 % de la patología de organelos. Es más frecuente en población judía Ashkenazi, con presentación aproximada 1- 400 a 600 personas con riesgo de portador de 1-10 a 1-20; con frecuencia general 1-75,000 a 1-100,000 con riesgo de portador 1-3,500 a 7,000 personas. Existen tres tipos clínicos. El tipo I es la forma no neuronopática y más frecuente, a diferencia de los otros tipos que afectan en forma aguda y subaguda al cerebro.

**Objetivo:** Describir la frecuencia observada de la enfermedad de Gaucher en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal. Se estudiaron 14 pacientes en 30 años.

**Resultados:** Fueron siete de cada sexo, de origen mestizo mexicano. Once tuvieron enfermedad tipo I y tres tipo II; 14 tenían hepatoesplenomegalia; ocho fueron operados de esplenectomía y 14 tuvieron anemia. Las alteraciones óseas más frecuentes fueron la osteonecrosis y las lesiones líticas. Dos pacientes sufrieron deterioro mental progresivo y estrabismo; ocho tenían talla baja secundaria. En 10 pacientes se realizó el diagnóstico por médula ósea, en siete por biopsia hepática y en seis por biopsia de bazo. En 12 niños se halló fosfatasa ácida; en tres de ellos se determinó la enzima. Las complicaciones más frecuentes fueron neumonía y sepsis.

**Conclusiones:** Se requiere mayor conocimiento de esta enfermedad para mejorar la calidad de vida y el consejo genético adecuado.

**Palabras clave:** Enfermedad de Gaucher, glucocerebrosidasa, glucoesfingolípidos, alelos mutantes.

**Introducción**

El eponímico enfermedad de Gaucher designa una serie de síntomas en pacientes con hidrólisis intracelular y gran disminución de glucosilceramida, debido a la acumulación de glucoesfingolípidos. Es un desorden genético autosómico

**Abstract**

Gaucher's disease presents with a diversity of signs and symptoms in patients who have diminished intracellular glucosylceramide of macrophages. It is an autosomal recessive disorder resulting from mutations of the genes for glucocerebrosidase production, which degrade glucoesfingolipids. It represents 6.3 % of organelle pathology. It is prevalent in Ashkenazi Jews, (1 in 400 to 1 of 600, individuals with a risk of being a carrier, in 1 of 10 to 1 of 20. The general incidence ranges from 1 in 75000 to 1 of 100000, with a risk of being a carrier of 1 of 3500 to 1 in 7000). There are three clinical types: type I is non-neuropathic, and it is the most common, a difference with the neuropathic types.

**Objective:** To describe the incidence of Gaucher's disease observed at the Instituto Nacional de Pediatría (National Institute of Pediatrics).

**Material and methods:** Descriptive, retrospective, transversal, longitudinal study.

**Results:** There were fourteen patients, seven male and seven female, all Mexican of mixed parentage. Eleven patients belonged to type I; three to type II; 14 had hepatoesplenomegaly; splenectomy was performed in 8; 14 patients were anemic. The lytic lesions and osteonecrosis were the most common. Two patients had neurological involvement, one with strabismus and one with progressive mental damage. Eight patients were underdeveloped. Diagnoses were based on hepatic biopsy in seven patients; on spleen biopsy in six patients; on the presence of Gaucher cells in bone marrow in 10 patients. Acid phosphatase was present in 12 children. Enzyme determination was done in three patients. The main complications were pneumonia and sepsis.

**Conclusions:** We suggest that more studies of patients with this illness are required in order to give adequate genetic counselling and to improve life quality.

**Key words:** Gaucher's disease, glucocerebrosidase, glucoesfingolipids, mutations alleles.

recesivo, causado por mutación en los genes que codifican la hidrolasa lisosomal, B-glucosidasa ácida o glucocerebrosidasa (GCA), que degrada estos glucoesfingolípidos.<sup>1</sup>

Esta enfermedad es el trastorno genético lisosomal por atesoramiento más común; representa 6.3% de la patología

de los organelos, a diferencia de la mitocondrial con 6.6%, la peroxisomal con 3.1%, la de acumulación de glucógeno, 1.7% y 13.6% el resto de estas enfermedades.<sup>2</sup>

Gaucher describió por primera vez esta enfermedad en 1881 en un adulto cuyo hígado y bazo habían aumentado de tamaño; la catalogó como un epiteloma primario del bazo. Asimismo, mencionó la forma crónica del adulto o tipo I. En 1924, Lieb aisló un compuesto graso del bazo. Diez años después, Aguion identificó este compuesto como un glucocerebrósido que forma parte de las membranas celulares de los eritrocitos y leucocitos. En 1965, Brady demostró que la acumulación de este glucocerebrósido se debe a la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa, lo que sentó las bases de la terapia enzimática.<sup>2-4</sup>

Esta enfermedad es más frecuente en la población judía Ashkenazi. Se presenta en 1 de 400-600 personas. El riesgo de ser portador entre los individuos de esta etnia es de 1:10-20, a diferencia de lo que sucede en otros grupos étnicos, donde el riesgo de ser portador de la alteración es de 1 en 3,500 a 7,000 recién nacidos vivos, y la frecuencia de padecer la enfermedad es aproximadamente de 1:75,000 a 1:100,000.

En Estados Unidos existen 2,000 a 2,467 pacientes (47%); en Israel 2,256 pacientes (16%), y en el resto del mundo, 6% tienen este padecimiento.<sup>5</sup>

La enfermedad de Gaucher se transmite con carácter autosómico recesivo, lo cual significa que en cada embarazo de una pareja de padres heterocigotos con la mutación del gen de la glucocerebrosidasa que causa la enfermedad existe 25% de probabilidades de tener un producto afectado, 50% de tener un niño no afectado, que es portador, y otro 25% que no está afectado ni es portador. Sin embargo, existen casos con herencia autosómica dominante por apareamiento de heterocigotos. También existen diversas combinaciones de transmisión del gen defectuoso, como el caso en que ambos padres son portadores y transmiten 25% de posibilidades a un hijo de que herede el gen Gaucher de cada padre y tener la enfermedad; 50% de tener un hijo que

herede el gen de un padre, tener un gen normal y ser portador; y 25% de tener la probabilidad de un hijo que herede dos genes normales, sin ser portador ni enfermo. Los casos con un padre portador y madre normal tienen 50% de probabilidad de que un hijo herede el gen Gaucher del padre portador y ser portador.<sup>6</sup>

Desde la clonación del gen de la glucocerebrosidasa en 1984 se han identificado más de 150 mutaciones. Cuatro alelos (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) constituyen la mayoría causante de la enfermedad; se encuentran principalmente en judíos de origen Ashkenazi, aproximadamente en 90%; en poblaciones no judías representan de 50 a 60%. Los individuos no judíos con enfermedad de Gaucher tienen componentes heterocigotos, con un común y raro alelo mutante único.

Basados en datos de 1,097 pacientes del registro internacional de la enfermedad de Gaucher (Grupo de colaboración internacional en 1999), 29% tienen el genotipo N370/N370S, 20% el N370S/?, 16% con la mutación N370S/L444P, 12% cuentan con la N370/84GG, 6% la L444P/L444P, 3% L444P/?, 1% cursa con mutaciones desconocidas y 10% el resto de éstas.

Las mutaciones más frecuentes en poblaciones no judías son: F2131 (754T) en japoneses; G377S (1246A) en portugueses; la D409H (1342C) en españoles, y la forma R496H (1604A) en judíos y no judíos.<sup>5</sup>

Los esfingolípidos normalmente forman parte de las membranas celulares de todo el organismo, todos ellos se basan en la esfingosina (ácido palmítico + serina), que al combinarse con otro ácido graso a través del grupo amino forman la ceramida. Cuando este compuesto es receptor de azúcares es llamado glucosilceramida, que forma parte del grupo de los glucocerebrósidos o glucoesfingolípidos.

La enzima que degrada estos compuestos es la B-glucosidasa ácida o la N-acil-esfingosil-1-0-B-D-glucosidasa, también denominada glucoceramida, beta-glucosidasa-ceramida o glucocerebrosidasa. Aunque la cadena es variable, su composición usual es (2S, 3R, 4E)-2-amino-4-octadeceno-1,3-diol.<sup>7</sup>

La glucosilceramida se encuentra ampliamente distribuida en diferentes tejidos humanos en pequeñas cantidades, como un metabolito intermedio en la síntesis y degradación de glucoesfingolípidos complejos, tales como los gangliósidos o globósidos; se localizan primariamente en las membranas celulares, siendo ésta el penúltimo paso en la vía metabólica de éstos, formando dos compuestos:

\* Jefe del Departamento de Medicina Interna.

\*\* Residente de 4º año del Curso Avanzado de Medicina Interna.

\*\*\* Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Luis Carbajal Rodríguez. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530, México, DF. Recibido: febrero, 2002. Aceptado: marzo, 2002.

ceramida y ceramidas ácida, la cual se degrada hacia esfingosina y ácidos grasos.<sup>8</sup>

Cuando los macrófagos no degradan estos compuestos por la enzima referida, ocurre un almacenamiento excesivo de glucosilceramida en los lisosomas de las células reticuloendoteliales, perivasculares y endoteliales de los vasos sanguíneos de pequeño calibre.<sup>10</sup> El acumulo anormal de glucosilceramida se localiza principalmente en vísceras como el hígado y el bazo, pero también en la médula ósea, en huesos y en el sistema nervioso central.<sup>9,10</sup>

La enfermedad de Gaucher se ha clasificado en tres tipos clínicos principales, dependiendo de la alteración neurológica que se presenta:

*Tipo I, también llamado no neuronopática.* Es la forma más común; ocurre en 1 de 40,000 a 60,000 casos en la población general, siendo de tipo panétnica. En la población judía Ashkenazi se detecta en proporción de 1:4,000 a 1:6,000.<sup>11,12</sup> Puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele aparecer después de la infancia y en ocasiones en la edad adulta. La expectativa de vida varía de 6 a 80 años. El cuadro clínico depende de la hipertrofia e hiperplasia de los macrófagos en distintos órganos,<sup>13</sup> que causan disfunción hepatoesplénica y de los elementos normales de la médula ósea que, a su vez, provocan infartos y fracturas óseas. Otros órganos que resultan dañados son los pulmones, las placas de Peyer y los nódulos linfáticos; el resto de éstos rara vez son afectados. Las manifestaciones de este tipo clínico son benignas, pero pueden ser muy graves aun en individuos con el mismo genotipo.

La esplenomegalia es más frecuente. Puede desarrollar hiperesplenismo con infartos y fibrosis; éste y la infiltración a médula ósea causan citopenias. La hepatomegalia también es frecuente y puede llegar a la hipertensión portal. Se ha detectado hipertensión pulmonar por lesión intersticial, alveolar o consolidación lobar.<sup>14</sup> También se ha observado el síndrome hepatopulmonar en pacientes que tienen los dos tipos de lesiones.<sup>15</sup> Aunque estos pacientes no tienen afección neurológica primaria, se ha detectado compresión medular secundaria a lesión vertebral por osteopenia severa. Conforme avanza la enfermedad, el daño óseo aparece hasta en 70 a 100% de los pacientes, y su magnitud va desde pacientes asintomáticos, hasta lesiones líticas focales, esclerosis y osteonecrosis, con dolor agudo, colapso articular subcondral y artritis degenerativa secundaria. También se han descubierto casos con émbolos a cerebro se-

cundarios a fracturas óseas, así como hematomielia secundaria a trombocitopenia.<sup>16,17</sup>

Los cambios radiológicos son generalizados; predominan en miembros inferiores, donde hay infiltración de la médula ósea, con remodelación tubular, lo que da las imágenes en matriz de Erhlenmeyer en la parte distal del fémur.

*Tipo II o neuronopática aguda:* Esta variedad es rara; afecta 1:50,000 individuos,<sup>18</sup> también en forma panétnica. La sintomatología es rápidamente progresiva (entre 4 y 6 meses). La expectativa de vida es corta y los pacientes fallecen antes de los dos años de edad. El daño visceral es intenso, con gran hepatoesplenomegalia; la afección al sistema nervioso central se manifiesta por estrabismo bilateral, apraxia oculomotora, hipertonía de músculos del cuello, opistótonos, signos bulbares, crisis convulsivas y movimientos coreoatetósicos.<sup>19</sup>

*Tipo III o neuronopática subaguda.* Aparece con una frecuencia de 1 en 50,000 a 100,000 recién nacidos vivos, con distribución de tipo panétnico, aunque se ha visto más en suecos norbottnianos. La sintomatología puede iniciarse antes de los dos años de edad, con variaciones de 1 a 14 años. Por lo regular tiene un curso lentamente progresivo, con un promedio de aparición de la enfermedad entre la tercera y cuarta décadas de vida, y expectativa de 2 a 60 años de edad.<sup>20</sup>

Al igual que el tipo anterior, los síntomas neurológicos incluyen signos bulbares (dificultad respiratoria y estridor), signos piramidales (ataxia), trismus, espasticidad generalizada, apraxia oculomotora, nistagmo optoquinético, convulsiones tónico-clónico generalizadas o de tipo mioclónico; en etapa terminal puede presentarse demencia.<sup>21</sup>

En la actualidad se han descrito nuevas formas que antes eran consideradas parte del tipo II de la enfermedad, como son:

La forma letal perinatal, descrita como resultado de alelos recombinantes, con heterogeneidad fenotípicamente significativa. Estas mutaciones son la S196P, R131L, R120W y la R257Q.<sup>22</sup> Se manifiesta clínicamente con ictiosis neonatal severa: ("niños colodión") o *hidrops fetalis* no inmune. Esto se debe a lesiones en el estrato córneo de la piel atribuidas a alteraciones de la vía normal de degradación de la glucosilceramida.<sup>23,24</sup>

La forma cardiovascular descrita desde 1995 se caracteriza por afección valvular aórtica y mitral; además, hay esplenomegalia moderada, opacidades corneales y oftalmoplejía supranuclear,<sup>25-27</sup> de curso subagudo, así como com-

plicaciones pulmonares en las fases tardías, en la primera o segunda décadas de la vida. En esta variante, los pacientes son homocigóticos para el alelo D409H, con un fenotipo atípico infrecuente.

El objetivo del estudio fue describir las características de pacientes con la enfermedad de Gaucher diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría, cuya patología es rara y pleomórfica.

### Material y método

Estudio retrospectivo, observacional y transversal. Se estudiaron los expedientes clínicos de 14 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher atendidos durante los años 1970-2001 en el Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron pacientes de 0 a 18 años de edad de uno y otro sexo que reunieron los criterios clínicos y paraclínicos de la enfermedad de Gaucher. Se excluyeron los pacientes que no reunieron los criterios de clasificación para la enfermedad y los mayores de 18 años.

Se estudiaron las variables: edad, género, raza, cuadro clínico, complicaciones, estudios de laboratorio, de imagen, e histopatológicos.

**Cuadro 1.** Datos clínicos gastrointestinales presentes en 14 niños con la enfermedad de Gaucher

Datos	Número de pacientes	Porcentaje
Esplenomegalia	14	100
Hepatomegalia	14	100
Hiperesplenismo	10	71
Esplenectomía	8	57
Infartos esplénicos	2	14
Abscesos esplénicos	2	14
Infiltración apéndice cecal	2	14
Fibrosis hepática	1	7
Hipertensión portal	1	7

### Resultados

Fueron siete niños y siete niñas, entre 6 meses y 18 años de edad. Todos fueron niños mestizos mexicanos. Hubo 11 pacientes con enfermedad de tipo I (79%), dos pacientes con tipo II (21%) y ninguno de tipo III (cuadro 1); todos tenían esplenomegalia, 10 de ellos con hiperesplenismo (71%). En ocho pacientes se realizó esplenectomía (57%); dos pacientes tuvieron infartos esplénicos (14%) y dos abscesos esplénicos (14%). Todos tuvieron hepatomegalia; uno manifestó fibrosis hepática; otro, hipertensión portal; dos

tuvieron infiltración del apéndice cecal. Las alteraciones esqueléticas fueron: osteonecrosis en cuatro pacientes; lesiones líticas en cuatro; osteoesclerosis en tres; osteopenia, tres; ensanchamiento metafisiario, tres; sinovitis, dos; dos con acortamiento y pseudoartrosis de miembros pélvicos; dos niños padecieron artralgias.

**Datos hematológicos.** En catorce pacientes se detectó anemia (100%); trombocitopenia, cinco; leucopenia, cuatro; discrasia sanguínea secundaria, tres; un paciente tuvo pancitopenia y uno neutropenia.

**Alteraciones neurológicas.** Dos pacientes sufrieron deterioro mental progresivo; dos, estrabismo; uno, espasticidad y uno más crisis convulsivas.

**Afección pulmonar.** Un paciente tenía atelectasia apical.

**Complicaciones endocrinológicas.** Ocho pacientes manifestaron detención del crecimiento. Un solo paciente tenía dilatación del ventrículo izquierdo

Se realizó el diagnóstico en diez pacientes (71%) mediante estudio de médula ósea; en siete por biopsia hepática (50%); en seis por biopsia de bazo (durante la esplenectomía) (43%); por biopsia de ganglio linfático en tres (21%); por fosfatasa ácida positiva en 12 niños (85%); en tres se determinó la enzima (21%).

**Complicaciones.** Un paciente tuvo osteomielitis; dos, sepsis; cinco, neumonía, y dos fallecieron.

### Discusión

En el Instituto Nacional de Pediatría se han atendido 417,883 pacientes en 30 años, de éstos, 4,160 han tenido enfermedades metabólicas, de las cuales 14 fueron enfermedad de Gaucher, lo cual indica que tiene baja frecuencia.

Fue más frecuente en preescolares, seguido de escolares y adolescentes como en otros estudios para los tipos I y III.<sup>28</sup> En los tres casos tipo II la edad fue menor de 12 meses; debido a su rápida evolución fue fatal. Ningún paciente tenía ascendencia judía Ashkenazi, por lo que no se observaron más casos.<sup>29</sup>

En esta enfermedad no existe la enzima que propicia la descomposición catalítica de los glucocerebrósidos dentro del macrófago; éstos se acumulan y dan a la célula la apariencia de papel fino arrugado, las "células de Gaucher", que son longevas y aberrantes.<sup>30,31</sup> Se depositan de manera abundante y progresiva principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea. Otros órganos también pueden estar infiltrados; dejan de funcionar correctamente y desencadenan la liberación de interleucinas 6 y 10 y del factor de

necrosis tumoral, con lo que las lesiones se agravan más.<sup>32,33</sup> Lo anterior explica el pleomorfismo de la enfermedad. Ejemplo de esto es la invariable esplenomegalia de los pacientes, que ocurre en los tres tipos.<sup>5</sup> El bazo crece de 5 a 75 veces más de lo normal. En promedio, dos de cada tres pacientes presentaron hiperesplenismo; ocho requirieron esplenectomía; dos tuvieron infartos esplénicos, y dos más abscesos esplénicos y pancitopenia importante.<sup>34</sup>

La hepatomegalia puede ocurrir en 50% de los pacientes de tipo I, y con menor frecuencia en los demás tipos, así como crecimiento menos marcado. La insuficiencia hepática y la cirrosis con hipertensión portal son raras; sólo ocurrió en uno de los pacientes; en otro caso se detectó fibrosis.<sup>35</sup>

Hubo infiltración de células de Gaucher en las células de Kupffer y en sinusoides; con el tiempo estos tejidos fueron reemplazados por las células de Gaucher. Los hepatocitos no muestran gran almacenamiento de glucosilceramida.<sup>36</sup> Dos pacientes tuvieron infiltración del apéndice cecal, donde existe tejido linfoide. Esta situación no ha sido descrita antes (cuadro 1).

Las alteraciones esqueléticas debilitan mucho a los pacientes; afectan de 80 a 100% de los enfermos del tipo I.<sup>37,38</sup> La lesión tiene un curso generalmente progresivo e incapacita a los enfermos<sup>39</sup> debido a la osteopenia, a las lesiones líticas y escleróticas, y a la osteonecrosis. Causa artralgias crónicas con crisis óseas en 30 a 40% de los enfermos tipo I y tipo III. También puede ocurrir colapso subcondral.<sup>40-42</sup>

**Cuadro 2.** Alteraciones esqueléticas en 14 pacientes con enfermedad de Gaucher

Datos	Número de pacientes	Porcentaje
Osteonecrosis	4	29
Lesiones líticas	4	29
Osteoesclerosis	3	21%
Ensanchamiento metafisiario	3	21
Sinovitis	2	14
Seudoartrosis	2	14
Artralgias	2	14

En nuestra serie, la osteonecrosis y las lesiones líticas aparecieron en cuatro pacientes, y la osteopenia acentuada y la osteoesclerosis en tres pacientes cada una. Dos pacientes tuvieron sinovitis; dos más, acortamiento de miembros pélvicos por seudoartrosis; otros dos tuvieron dolor osteoarticular, frecuencia menor que en otros informes<sup>5</sup> (cuadro 2).

El compromiso hematológico se debe a diversos mecanismos; los más importantes son el hiperesplenismo con pancitopenia y sangrados secundarios, la disminución de la eritropoyesis (debido a infiltración de la médula ósea o infarto de la misma), la coagulopatía y la anemia.<sup>43</sup>

Todos nuestros pacientes tuvieron anemia; cinco, trombocitopenia; cuatro, leucopenia con sangrado secundario en tres; un paciente tuvo pancitopenia y otro neutropenia (cuadro 3).

Compromiso hematológico en 14 pacientes con enfermedad de Gaucher

Datos	Número de pacientes	Porcentaje
Anemia	14	100
Trombocitopenia	5	36
Leucopenia	4	29
Discrasias sanguíneas	3	21
Pancitopenia	1	7
Neutropenia	1	7

*Lesión neurológica.* No existe en forma intrínseca en el tipo I; se puede manifestar por compresión medular debida a colapso óseo.<sup>44</sup> Pueden producirse émbolos a partir de las fracturas patológicas, así como sangrado por trombocitopenia.<sup>16</sup> Por el contrario, en los tipos II y III con compromiso neurológico primario hay depósitos de "células de Gaucher" en el espacio perivascular de Virchow-Robin de la corteza y en la sustancia blanca, y con menor frecuencia en la gris, el tálamo y los tejidos subependimarios en la médula espinal. Hay gran pérdida de neuronas, sobre todo en el tipo II, en los ganglios basales, el cerebelo, las amígdalas cerebelosas y el hipotálamo.<sup>45</sup> Hay informes de afección de la cóclea.<sup>46</sup> Asimismo, se han hallado "células de Gaucher" en los lóbulos occipitales del cerebro, sobre todo en el tipo II.<sup>47</sup> Esto causa alteraciones neurológicas como apraxia oculomotora, estrabismo, nistagmo optoquinético, ataxia, alteraciones bulbares, movimientos coreoatetósicos, crisis convulsivas, y opistótonos y demencia en etapas tardías, todo esto sobre todo en el tipo III.

En este estudio las alteraciones neurológicas ocurrieron en el tipo II: dos casos con deterioro mental progresivo, dos con estrabismo, uno con espasticidad y uno más con crisis convulsivas (cuadro 4).

Pastores y cols.,<sup>48</sup> Kingmura y cols.,<sup>49</sup> recalcan las alteraciones del crecimiento en estos pacientes en las que participan la anemia crónica, las visceromegalias y las lesiones en otros órganos, lo que altera el metabolismo calórico. Estos

pacientes tienen un consumo energético mayor al normal en reposo (hasta de 40%).<sup>50</sup> También influyen en el crecimiento inadecuado, las fracturas patológicas e infartos óseos, que alteran el tamaño y la forma de los huesos, lo que trae como consecuencia la disminución de la masa muscular y la talla. Esto ocurrió en ocho pacientes de la serie en cuestión.

**Cuadro 4.** Alteraciones neurológicas en 14 pacientes con enfermedad de Gaucher

Datos	Número de pacientes	Porcentaje
Deterioro mental progresivo	2	14
Estrabismo	2	14
Espasticidad	1	7
Crisis convulsivas	1	7

La infiltración pulmonar es de mal pronóstico: afección intersticial, alveolar, consolidación lobar e hipertensión pulmonar secundaria a falla hepática.<sup>14,15</sup> Solamente un paciente de esta serie tuvo lesión pulmonar (atelectasia apical). Otro paciente manifestó dilatación del ventrículo izquierdo, lo que sugiere que el corazón pudo estar afectado.

El diagnóstico se basó en los datos clínicos, con apoyo en los resultados obtenidos de la biopsia de médula ósea, hepática y de bazo, para detectar la presencia de "células de Gaucher". Esto no es definitivo ya que hay casos de "células

las pseudo Gaucher" que conducen a diagnósticos erróneos, como sucede en la leucemia mieloide crónica o en la forma aguda, en la enfermedad de Hodgkin o en el linfoma nodular centrocítico no Hodgkin, así como en otras enfermedades por atesoramiento, como la enfermedad de Nieman-Pick, la talasemia y el mieloma múltiple.<sup>51</sup>

La alta actividad lisosómica eleva la fosfatasa ácida, pero este dato tampoco es concluyente.<sup>4</sup>

El diagnóstico de certeza de la enfermedad se hace mediante la determinación de la actividad de la glucocerebrosidasa en leucocitos de sangre periférica, de fibroblastos de la piel o de otras células nucleadas, con una lectura menor o igual a 30% de la actividad enzimática normal.

Sin embargo, puede haber confusión en la demostración del estado de portador por este método debida a mala interpretación en la actividad enzimática entre portadores y no portadores del gen superior a 20% por falsas positivas o negativas. En los heterocigotos, la mitad tienen actividad normal de la enzima. El diagnóstico prenatal se obtiene midiendo la actividad enzimática en el líquido amniótico o en las vellosidades coriónicas.<sup>1</sup> Este mismo análisis está disponible actualmente en familias en las que se conocen las mutaciones para poder identificar portadores. También se puede hacer el diagnóstico mediante la determinación de dos alelos mutantes del gen de la enzima. Este método no está disponible en México.<sup>52,53</sup>

**Cuadro 5.** Diagnóstico de la enfermedad de Gaucher

No. paciente	Fosfatasa ácida	Médula ósea	Biopsia hepática	Biopsia ganglio linfático	Biopsia bazo	Biopsia apéndice cecal	Determinación de enzima
1	(+)	(+)	(+)				
2	(+)	(+)	(+)				
3	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
5	(+)		(+)		(+)		
6	(+)	(+)					
7	(+)	(+)	(+)				
8	(+)				(+)	(+)	(+)
9	(+)	(+)					(+)
10	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		
11	(+)						
12	(+)				(+)		
13	(+)	(+)					(+)
14	(+)	(+)					
Total	14	10	7	3	6	2	3
%	100 %	71 %	50 %	21 %	43 %	14 %	21 %

En este estudio, el mayor número de casos se diagnosticó por la determinación de fosfatasa alcalina (85%), seguidos por la detección de células de Gaucher en médula ósea (71%), por biopsia hepática (50%) y, en menor proporción, en otros órganos (cuadro 5).

Como es un estudio retrospectivo, la detección de la enzima de la glucocerebrosidasa sólo se realizó en los últimos años en tres pacientes.

Las complicaciones de la enfermedad pueden ser inherentes a la misma y otras más secundarias a la inmunosupresión. Entre las complicaciones primarias figuran la destrucción de grado variable del hueso o de las articulaciones y deformación esquelética (xifosis, escoliosis, lordosis, etc.), además de sangrados debido a la trombocitopenia y anemia, o infección ósea, lo que desencadena osteomielitis u otro tipo de procesos infecciosos (sepsis, neumonías, etcétera).

Se estudió un caso de osteomielitis intensa en un paciente tipo I, dos con sepsis, en ambos tipos, y cinco complicados por procesos neumónicos (cuatro pacientes tipo I y uno tipo II). Como se ve, las complicaciones pueden aparecer en ambos tipos; las complicaciones pulmonares más frecuentes ocurren en el tipo I.

### Conclusiones

La enfermedad de Gaucher, aunque rara, requiere de conocimiento adecuado para su diagnóstico y tratamiento oportunos, a fin de brindar al enfermo una mejor calidad de vida, así como para dar un consejo genético e impedir que aumente el número de pacientes con esta alteración genética.

### REFERENCIAS

- Grabowsky GA. Gaucher Disease, Enzymology, genetics and treatment. En: Harris H. (ed.). *Advances in human genetics*. Plenum Press, 1993;pp377-441.
- NIH Technology Assessment panel on Gaucher Disease: Gaucher disease: Current issues in diagnoses and treatment. *JAMA*, 1996;275:548-53.
- Carbajal RL, Burbano MG, Casamayor RM, Reynes MJ, Rodríguez HR, Barrios FR, Zarco RJ, Luna FM. Alternativas en el tratamiento de enfermedades por daño metabólico. *Enfermedad de Gaucher, como modelo de terapia de reemplazo enzimático*. *Acta Pediatr Mex*, 2000;21:86-7.
- Carbajal RL. Lipidosis cerebral. En: Loredó AA. *Edit. Medicina Interna Pediátrica*. McGraw-Hill Interamericana, 1997; pp359-67.
- Pastores GM. Gaucher Disease. *Gene Clinics Medline Searches*, 2000;1-18.
- Esplin JA. Overview: Gaucher Disease. *Gaucher clinical perspectives*, 1994;2:1-16.
- Mislow K. The geometry of esphingosine. *Am Chem*, 1953;74:155.
- Gatt S. Enzymatic hydrolysis of sphingolipids. I. Hydrolysis and synthesis of ceramides by an enzyme from rat brain. *J. Biol Chem*, 1966;24:2724.
- Nilsson O, Grabowsky GA, Ludman MD, Desnick RJ, Svennerholm L. Glycoesphingolipid studies of visceral tissues and brain from type I Gaucher disease variant. *Clin Genet* 1985;27:443-50.
- Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:177-217.
- Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowsky GA, Bautler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991;49:855-89.
- Grace MF, Grabowski GA. Human acid B-glucosidase: Glycosylation is required for catalytic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:771-77
- Desnick RJ. Gaucher disease: A century of delineation and understanding. *Prog Clin Biol Res* 1982;95:1-30.
- Pastores GM, Miller A. Pulmonary hypertension in Gaucher disease. *Lancet*, 1998;352:580.
- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut*, 2000;46:1-4.
- Neudorfer O, Hiladi N, Elstein D, Abrahamof A, Turesskita T, Ahai E, Reches A, Bembi B, Zimran A. Occurrence of Parkinson's syndromes in type I Gaucher disease. *Chem J Med* 1996;89:691-4.
- Pastores GM, German G, Norton KY, Lorberboym M, Desnick RJ. Regression of skeletal changes in type I Gaucher disease with enzyme replacement therapy. *Skeletal Radiol* 1996;25:485-88.
- Barranger JA, Rice E. An overview of Gaucher disease. (Boletín) *Gaucher clinical perspectives* 1993;1:1-5.
- Conradi N, Kyllerman M, Mansson JE, Persy AK, Svennerholm L. Late-infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol* 1991;82:152-7.
- Erikson A, Bembi B, Schiffman R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol*, 1997;10:711-23.
- Harris CM, Taylor DS, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1999;30:289-93.
- Stone DL, Carey WF, Christodoulou J, Sillence D, Nelson P, Callahan M, Tayebi N, Sidransky E. Type II Gaucher disease: Collodion baby phenotype revisited. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;82:163-6.
- Tybulewycs VLJ, Tremblay ML, LaMarca ME, Willensem R, Stubblefield BK, Winfield S, Zablocka B, Sidransky E, Martin BM, Huang SP, Mintzer KA, Westphal H, Mulligan RC, Ginns EI. Animal model of Gaucher's disease from targeted disruption of the mouse glucocerebrosidase gene. *Nature*, 1992;357:407-12.
- Sidransky E. New perspectives in type 2 Gaucher disease. *Adv Pediatr*, 1997;44:73-107.
- Chabas A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, Mate I, Sobrino JA, González DR, Vilageliu L. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet* 1995;32:740-2.
- Abrahamov A, Elstein D, Gros TV, Farber B, Glaser Y, Hadas HI, Ronen S, Tafakjdi M, Horowitz M, Zimran A. Gaucher's

- disease variant characterized by progressive calcification of health valves and unique genotype. *Lancet* 1995;346:1000-3.
27. Uyama E, Uchino M, Ida H, Eto Y, Owada M. D409H-D409H genotype in Gaucher-like disease. *J Med Genet* 1997;34:175.
  28. Herman G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: Assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiol* 1997;26:687-96.
  29. Grabowski GA, Gatt S, Horowitz M. Acid B-glucosidase : enzymology and molecular biology of Gaucher disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1990;25:385-414.
  30. Falled S, Grase ME, Sibille A. Enzyme augmentation in moderate to life- threatening Gaucher disease. *Pediatr Research* 1992;31:496-502.
  31. Mankin HJ. Indications for complications of skeletal surgery in patients with Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1996;4:7-11.
  32. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM. Proinflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher disease: Increased release of interleukin-6 and interleukin-10, *Chem J Med*, 1990;90:19-25.
  33. Michelakakis H, Spanou C, Kondyli A. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in Gaucher disease. *Biochem Biophys Acta* 1996;1317:219-22.
  34. Stone DL, Ginns EI, Kransnewich D, Sidransky E. Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease. *AMJ Hematol* 2000;64:140-2.
  35. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bliding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 346-348.
  36. Carloson DE, Busuttill RW, Giudici TA, Barranger JA. Orthotopic liver transplantation in the treatment of complications of type 1 Gaucher disease. *Transplantation* 1990;49:1192-4.
  37. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Hematology* 1995;32:20-7
  38. Silverstein MN, Kelly PJ. Osteo-articular manifestations of Gaucher's disease. *AM J Med Sci* 1967;253:569-77.
  39. Einhorn TA. Managing ortophaedic manifestations of Gaucher's disease. En: Pawling NY (ed) *Caduceus Medical Publishers* 1993:1-14.
  40. Pastores GM, Sibille AR, Gravowsky GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993;82:408-16
  41. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Curr Rheumatol Reports* 2000;2:175-80
  42. Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clin Orthop* 1978;137:208-14.
  43. Esplin JA. Clinical effects of enzyme replacement therapy of Gaucher disease: A review of various dosing regimens. *Seminar in Hematology* 1995;32:28-32
  44. Herman G, Wagner LD, Gendal ES, Ragland RL, Ulin RL. Spinal cord compression in type I Gaucher disease. *Radiology* 1989;170:147-8.
  45. Adachi M, Walance BJ, Schenck L, Volk BW. Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher's disease. *Arch Pathol* 1967;83:513.
  46. Lacey DJ, Terplan K. Correlating auditory evoked and brainstem histological abnormalities in infantile Gaucher's disease. *Neurology* 1984;34:539-541.
  47. Conradi NG, Kalimo H, Sourander P. Reactions of vessel walls and brain parenchyma to the accumulations of Gaucher Cells in the Norrbotnians type (type 3) of Gaucher disease. *Actas Neuropathol* 1988;75:385-90.
  48. Pastores GM, Lenz P. Growth and development in children with type I Gaucher disease. *Gaucher Clinical Perspectives* 1995;3:1-5.
  49. Kingma W, Rosemberg M, Richards SM. Antibody formations in patients receiving imiglucerase and impact on safety and clinical response. *Gaucher Clinical Perspectives* 1988;6:8-11.
  50. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type I: Effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. *Metabolism* 1989;38:1238-43.
  51. Alterini R, Rigacci L, Stafanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of patients with centrocytic nodular non-Hodkings lymphoma. *Haematologica* 1996;81:282-3.
  52. Aerts JMFG, Boot RG, Renkema GH. Molecular and biochemical abnormalities of Gaucher disease: Chitotriosidase, a newly identified biochemical marker. *Seminars in Hematology*, 1995;32:10-13.
  53. Dursma SA, Aerst JMFG, Belmatou N. Management of Gaucher disease, current status and future directions. A round table discussions. *Seminars in Hematology*, 1995;32:45-52.



## Fe de erratas

### Enfermedad de Gaucher. Estudio de 14 niños

En el artículo **Enfermedad de Gaucher. Estudio de 14 niños** (Acta Pediátrica de México 2002;23[2]:73-80) algunos datos aparecen incorrectos, por lo que se hacen las siguientes aclaraciones:

#### Página 76:

*Dice:*

#### Resultados

... Hubo 11 pacientes con enfermedad de tipo I (79%), dos pacientes con tipo II (21%) y ninguno de tipo III (cuadro 1); todos tenían esplenomegalia, ...

*Debe decir:*

#### Resultados

... Hubo 11 pacientes con enfermedad de tipo I (79%), tres pacientes con tipo II (21%) y ninguno de tipo III; todos tenían esplenomegalia, ...

#### Página 77 (penúltimo párrafo)

*Dice:*

En este estudio las alteraciones neurológicas ocurrieron en el tipo II: dos casos con deterioro mental progresivo, dos con estrabismo, uno con espasticidad y uno más con crisis convulsivas (cuadro 4).

*Debe decir:*

En este estudio las alteraciones neurológicas ocurrieron en el tipo II: dos casos con deterioro mental progresivo (14%), dos con estrabismo (14%), uno con espasticidad (7%) y uno más con crisis convulsivas (7%) (cuadro 4).

#### Página 78 (cuadro 5)

*Dice:*

13	(+)	(+)					(+)
14	(+)	(+)					
Total	14	10	7	3	6	2	3
%	100 %	71 %	50 %	21 %	43 %	14 %	21 %

*Debe decir:*

13		(+)					(+)
14		(+)					
Total	12	10	7	3	6	2	3
%	85 %	71 %	50 %	21 %	43 %	14 %	21 %

#### Página 79 (primer párrafo)

*Dice:*

En este estudio, el mayor número de casos se diagnosticó por la determinación de fosfatasa alcalina (85%)...

*Debe decir:*

En este estudio, el mayor número de casos se diagnosticó por la determinación de fosfatasa ácida (85%)...

### Renal fungal balls in children. A study of nine cases

En el artículo **Renal fungal balls in children. A study of nine cases** (Acta Pediátrica de México 2002;23[2]:68-72) se omitió el cuadro 1, el cual aparece en las páginas 204 y 205.

#### Página 69

*Dice:*

... 2) there were > 1,000 *Candida* colonies obtained from urine collected in a urine container.

*Debe decir:*

... 2) there were > 10,000 *Candida* colonies obtained from urine collected in a urine containers.