

# REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Año XXI

San José, C. R. N° 239 Marzo de 1954

Tomo XIII

## ENFERMEDADES DE GAUCHER Y NIEMANN PICK

Doctores: Al. Rodríguez Acuña, Mario Miranda Gutiérrez, Rodolfo Céspedes Fonseca

### Introducción:

Las similitudes clínicas y etiopatogénicas entre las enfermedades de Gaucher y Niemann Pick han hecho que ambas sean estudiadas en conjunto señalando más bien las diferencias que las semejanzas. El estudio de un caso clínico nos ha impulsado a llevar a cabo una revisión general de este problema, ya que estas enfermedades no son muy frecuentes pero se prestan para demostrar en forma muy ilustrativa las alteraciones histocitológicas que son causa y consecuencia de la enfermedad.

### Enfermedad de Gaucher:

Enfermedad a menudo familiar, pero cuya manera de heredarse permanece incierta. La enfermedad por lo general aparece en la infancia pero también en la juventud y en la edad adulta. No es incompatible con una larga sobrevivencia, Morgans (6) menciona un caso en que el diagnóstico fué hecho a los 67 años de edad. En la serie mencionada por Wintrobe (8) de 71 casos, el diagnóstico se hizo antes del octavo año de edad en el 56% de los casos. Se menciona la mayor frecuencia con que aparece la enfermedad entre los judíos, sin que sea exclusiva de esta raza.

### Sintomatología:

Los hechos más importantes y frecuentes son la esplenomegalia, que puede ser notable, hasta producir aumento de volumen del abdomen y sensación de pesantez debido a su considerable tamaño. La hepatomegalia sería frecuente y no de mucho menor importancia que la es

plenomegalia según algunos autores (3) aunque según Wintrobe (8) es un signo tardío. Hay tendencia a las hemorragias en las encías. En cerca de un 70% de los casos se observa una pigmentación pardusca de la piel. Puede haber dolores óseos debido a la invasión del esqueleto por las células de Gaucher. La presencia de pingüeculas es especialmente frecuente en la enfermedad y el estado general está conservado en la mayoría de los casos. Los hallazgos hematológicos más constantes son los siguientes: anemia ligera o de grado mediano, de tipo normocrómico y sin evidencias de hemólisis, leucopenia con linfocitosis y trombopenia de grado variable. La colesterolemia es normal.

Tanto en el bazo como en la médula ósea se pueden observar las células de Gaucher que se caracterizan por su gran tamaño (30, 50 y aún 80-micrones) por poseer uno o varios pequeños núcleos por lo general de posición excéntrica y cuyo citoplasma es abundante y está lleno de pequeñas fibrillas que le dan el aspecto de papel machacado. Entre las fibrillas citoplasmáticas se acumula la kerasina, un lipóide de estructura compleja.

#### Enfermedades de Niemann Pick:

Es una condición similar a la enfermedad de Gaucher. Sólo se observa en la infancia y tiene mayor tendencia a aparecer entre los ju-  
díos que el Gaucher, hay un predominio en el sexo femenino y los hechos más importantes son hepatoesplenomegalia, pérdida de peso, trastornos digestivos, palidez cerea y detención del desarrollo mental. Los hallazgos hematológicos son similares a los encontrados en la enfermedad de Gaucher con anemia, leucopenia y trombopenia. El colesterol sanguíneo puede estar aumentado. La enfermedad sigue un curso más rápido que la de Gaucher y el compromiso del estado general es la etapa final casi obligada.

En la médula ósea y el bazo se encuentran las células de Niemann Pick, que son grandes, con un diámetro promedio de 40 micrones, con uno o dos núcleos pequeños y con un citoplasma claro, formado por múltiples y pequeñas vacuolas cargadas de lipóides. Desde luego, el compromiso del organismo por estas células es difuso y a la autopsia se encuentran en todos los órganos.

Los hechos más importantes que diferencian ambas afecciones son la casi exclusividad en la primera infancia en el Niemann Pick lo mismo que su curso más rápido y ya en el aspecto citológico detallado, el hecho de que el citoplasma de las células de Gaucher es fibrillar, mientras que el de las células de Niemann Pick está formada por pequeñas vacuolas.

El diagnóstico preciso de ambas afecciones se realiza por medio

---

de la punción esplénica o de la médula ósea. Esta última ha venido a practicarse con más frecuencia últimamente, ya que carece de los peligros que tiene la punción ciega del bazo.

En el terreno puramente clínico, las afecciones que pueden exigir un diagnóstico diferencial serían la leucemia mieloide crónica, la metaplasia mieloide, la malaria crónica, la esplenomegalia idiopática y ocasionalmente la enfermedad de Hodgkin.

#### TRATAMIENTO:

Es puramente sintomático. La esplenectomía puede practicarse con resultados transitorios.

#### CASO CLINICO:

M.E.U.D. de sexo femenino, raza blanca, de 2 años y 5 meses de edad. Procedente de San Miguel de Desamparados.

La paciente ingresó a la sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios el 26 de Mayo de 1953 con el diagnóstico provisional de tumor de Wilms. Antecedentes mórbidos:

Antecedentes familiares: La niña tiene ambos padres vivos y 4 hermanos mayores de 7, 10, 11 y doce años respectivamente. En ninguno de estos parientes se ha encontrado signos o síntomas que sugieran la enfermedad.

#### ANAMNESIS:

Desde hace un año los padres de la niña han notado que le está creciendo un tumor en el abdomen, y que aparentemente ha comenzado a enflequecer y a hinchársele los pies.

#### EXAMEN FISICO:

Niña en regular estado nutritivo, que no daba apariencia de estar gravemente enferma, con palidez discreta pero franca de piel y mucosas. Pulso 105 por minuto, afebril. Palidez franca aunque no intensa de conjuntiva ocular, ligero catarro nasal, boca con mucosas pálidas, cuello sin alteraciones, pulmones sonoros con escasos roncus disminuidos, corazón de tonos normales. Abdomen francamente globuloso, depresible e indoloro. El hígado se palpa a tres traveses de dedo bajo el rebordo costal, de borde cortante y consistencia aumentada. El bazo se palpa muy aumentado llegando por abajo casi hasta la cresta iliaca y hacia adentro hacia la línea media, de consistencia aumentada, muy uniforme, superficie lisa y conservada su forma, aun las escotaduras del bord: interno. No se palparon adenopatias.

---

**Estudios de laboratorio:**

En el examen de heces se encontraron huevos de ascárides y muchas bacterias. El examen de orina fué normal, V. D. R. L. y Khan negativos. El primer hemograma que se practicó, sin que el diagnóstico hubiera sido todavía establecido en forma definitiva, dió el siguiente resultado: Hemoglobina: 10 gms % Eritrocitos 3.320.000 por mm<sup>3</sup>. Leucocitos 3.600 con la siguiente fórmula: Segmentados 24, linfocitos 74, monocitos 3. El estudio hematológico se inició por el interés que presentaba una esplenomegalia de tal grado en una niña de corta edad con un estado general más bien conservado. Se practicó primero una punción esplénica con aguja N 20, Los frotis practicados con la escasa cantidad de material obtenido fueron teñidos con MyGrunwalt Giemsa.

El examen de estos frotis puso de manifiesto la existencia de un buen número de células muy grandes (unos 30 micrones) con núcleo pequeño bien teñido, con citoplasma muy claro, que al ser observado con inmersión evidenció una estructura finamente vacuolar, espumosa. Una vez con la certeza de que estábamos ante una de las "enfermedades de almacenamiento" como se les ha llamado, el estudio del paciente se completó con los siguientes exámenes:

Colesterolemia: 204 mgms%  
 Eritrosedimentación: 45 mm en 1 hora. Corregida: 30 mm en una hora  
 Hematocrito: 33 cc por 100 cc de sangre  
 Tiempo de coagulación: 4 minutos  
 Tiempo de sangrado: 1 minuto  
 Recuento de plaquetas: 48.800 por mm<sup>3</sup>  
 Un control de hemoglobina, glóbulos rojos y leucocitos dió los siguientes valores respectivamente: 11 gms %, 3.910.000 por mm<sup>3</sup>, 5240 por mm<sup>3</sup>

Se practicó un mielograma con el siguiente resultado:

Células nucleadas por mm<sup>3</sup>: 145.500  
 Megacariocitos por mm<sup>3</sup>: 77 por mm<sup>3</sup>  
 Basófilos inmaduros 0  
 Basófilos maduros 0  
 Eosinófilos inmaduros 3.6  
 Eosinófilos maduros 0.4  
 Mieloblastos 0.8  
 Promielocitos neutrófilos 1.2  
 Mielocitos neutrófilos 17.6  
 Metamielocitos neutrófilos 8.4  
 Baciliformes 23.2  
 Segmentados 6.4  
 Monocitos 1.2  
 Linfocitos 8

---

Plasmocitos 0  
Normoblastos basófilos 20  
Normoblastos policromatófilos 7.2  
Normoblastos ortocloromáticos 0.8  
Abundantes células del estroma.  
Elementos extraños: Se contaron 600 células gigantes, no megacariocitos por mm<sup>3</sup>.

El examen de los frotis coloreados mostró gran número de elementos semejantes a los descritos en el bazo, con uno o dos núcleos bien teñidos con citoplasma abundante finamente vacuolar pero que tomaba mal los colorantes. El análisis del mielograma muestra una densidad celular aumentada, abundante megacariocitos, desviación a la izquierda de la serie granulocítica y predominio de eritroblastos basófilos.

Creímos en la conveniencia de practicar estudios histológicos tanto de la médula como del bazo en esta paciente. Los autores Weisberger y Dumm (7) han logrado este resultado incluyendo los fragmentos medulares que resultan de la aspiración medular en plasma, el cual coagulan después con cloruro de calcio 0.25 M.

Como encontrásemos algunas pequeñas dificultades en seguir este método, ensayamos la gelatina nutritiva Difco (Nutrient Gelatin, Difco) que tiene la ventaja de licuarse o solidificarse con pequeñas diferencias de temperatura, cercanas a 37°C. Entonces incluimos los fragmentos de médula que resultaron de la aspiración medular en una pequeña cantidad de gelatina, que después fué colocada al refrigerador para que solidificara, siendo fijada después con formol al 10%. Un procedimiento similar se siguió con el material que se extrajo en una nueva punción del bazo, practicada con una aguja calibre 18.

El Departamento de Anatomía Patológica informó en la siguiente forma sobre el estudio de los cortes que se obtuvieron con el método mencionado.

Origen de la pieza: bazo, médula ósea  
Reporte: Dos coágulos de gelatina con tejidos en su espesor.  
E. Histológico: tanto la muestra de médula como la de bazo, a más de los elementos propios presentan una cantidad de células grandes de núcleo relativamente pequeño y citoplasma claro abundante y de aspecto espumoso como en las descritas en la Enfermedad de Gaucher. Dichos elementos son más abundantes en la muestra de médula.

Se practicó el siguiente estudio radiológico: Enema opaco; el enema opaco muestra un colón de tamaño, forma y situación normal. La sombra hepática aparece de tamaño grande, Dr. Morúa.

Radiografía del tórax (oblicuo y frontal) Campos pulmonares despejados. Hubo además otros exámenes complementarios: Búsqueda de hematozorios: negativa. Aglutinación para antígeno Eberth O. H. paratíficos A y B Proteus OX19 y Brucella abortus: negativas.

#### Evolución y tratamiento:

El paciente ha sido febril durante toda su hospitalización. Fiebre intermitente que rara vez llega hasta 38, alcanzando por lo general hasta 37.5° C. Contrajo sarampión mientras estaba hospitalizado. Ha sido tratado con medidas tendientes a mejorar su estado general.

#### Comentario:

Aunque desde el punto de vista clínico en este caso es imposible decidir si se trata de una enfermedad de Gaucher o de Niemann Pick, la observación detallada de las células patológicas observadas que presentan un citoplasma claro y formado por vacuolas pequeñas y numerosas, plantea más bien la existencia de una enfermedad de Niemann Pick. A este respecto es importante subrayar que los cortes histológicos no dan un detalle suficiente como para decidir de cual de las dos afecciones se trata puesto que esto depende de la observación de la íntima estructura citoplasmática.

Creemos de importancia hacer una clara diferenciación entre las dos afecciones puesto que el pronóstico es diferente y desde luego, menos favorable en la enfermedad de Niemann Pick.

En el estudio del caso que hemos analizado, hemos hallado los siguientes hechos: una notable esplenomegalia; además en uno de los recuentos de leucocitos practicados se encontraron 3.600 glóbulos blancos con 74% de linfocitos; el recuento de plaquetas dió 48.800 por mm<sup>3</sup> y ha habido anemia constante, de tipo normocrónico, que oscila entre 2.200.000 y 3.960.000 eritrocitos por mm<sup>3</sup>. El mielograma puso de manifiesto un crecido número de células extrañas, pero también una densidad celular aumentada, tomando en cuenta sólo los elementos precursores de las tres series normales. El análisis de la distribución porcentual reveló desviación a la izquierda de la serie granulocítica y porcentaje predominante de eritrosblastos basófilos.

Todos estos hechos proporcionan fundamento para agregar al diagnóstico de enfermedad de Niemann Pick, el de hiperesplenismo secundario.

El concepto de hiperesplenismo secundario ha nacido de la observación de que en toda afección en que la esplenomegalia es un hecho importante, se produce frecuentemente leucopenia, y más rara vez anemia y trombopenia. Todo esto en presencia de una médula que de-

muestra densidad celular normal pero que también puede presentar una detención de la maduración en una o las tres series, eritrocítica, granulocítica, megacariocítica originadas en la médula. En definitiva, el diagnóstico correcto de hiperesplenismo sólo se puede establecer post-operatoriamente, al normalizarse con la esplenectomía las alteraciones hematológicas periféricas.

Nos hemos inclinado más bien hacia un fenómeno de hiperplenismo para explicar las alteraciones hematológicas periféricas, más bien que hacia un mecanismo de mieloptisis, a pesar de estar invadida la médula por elementos extraños, basándonos en una buena densidad de elementos propios medulares.

Deseamos subrayar la importancia que tiene en el diagnóstico correcto de este tipo de afecciones la punción esternal y la punción de bazo. Ya mencionamos la mayor seguridad que ofrece la extracción de médula esternal.

#### CONCLUSIONES:

1. Se revisan los aspectos generales de las enfermedades de Gaucher y de Niemann Pick.
2. Se presenta un caso clínico en que al análisis de las características citológicas y clínicas establece el diagnóstico de enfermedad de Niemann Pick.
3. Se comenta la existencia, además de la enfermedad original, de fenómenos de hiperesplenismo en este caso, basándose en la esplenomegalia los hallazgos en la sangre periférica y en la médula ósea.
4. Se subraya la importancia de la punción del bazo y de la médula ósea en el diagnóstico de estas afecciones.

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Castle, W.B. Year Book of Medicina, 1951, 340.
  2. Demeshek, W, Estren, S. Hypersplenism. M. Clin. North América 34:1271— 1289, Sept, 1950.
  3. Groen, J. Garrer, A. H. Adult Gaucher's disease with special reference to variations in its clinical course and value of Sternal puncture as an aid to its diagnosis. Blood 3:1221-1237, 1948.
  4. Leitner S. J. Bone Marrow Biopsy. Grune & Stratton. New York, 1949.
  5. Moeschlin. La punción del bazo. Ed. Morata, Madrid, 1952.
  6. Morgans, M. E. Gaucher's disease without splenomegaly. Lancet 2:576-578, oct. 18, 1947.
  7. Weisberger. A. S. Dumm R. M. Involvement of bone marrow in diffuse pulmonary disease. Archives of Internal Medicine 91:212-223, 1953.
  8. Wintrobe, M. M. Clinical Hematology, Third edition Lea & Febiger Philadelphia, 1951.
-