

AÑO XVI

ENERO DE 1945

TOMO XXIII. N° 1

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

*Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. Instituto de Pediatría y Puericultura
Profesor: Dr. Juan P. Garrahan*

LA ENFERMEDAD DE GAUCHER EN EL LACTANTE (FORMA NEUROLÓGICA)

CON MOTIVO DE UNA OBSERVACION CLINICA

POR LOS

DRES. JUAN P. GARRAHAN, ALBERTO C. GAMBIRASSI, JOSE M. ALBORES
y JOSE MORAN

Entre las afecciones caracterizadas por el acúmulo de determinadas sustancias en el organismo (Tesaurosismos de V Gierke), se encuentra la enfermedad de Gaucher. En ella un cerebrósido —la kerasina— se deposita por un mecanismo no perfectamente determinado, especialmente en las células del sistema retículoendotelial; de ahí la denominación de cerebrósidos metaplásica, reticular e histiocitaria con que la designa Thannhauser.

Su cuadro clínico es conocido desde hace muchos años. Gaucher, médico francés, la describió en 1882 como una hepatoesplenomegalia, la anatomía patológica demostró que la pulpa esplénica estaba reemplazada por células grandes y pálidas, a las que asignó un carácter tumoral.

Los hechos más importantes en la evolución de los conocimientos con respecto a la misma, son los siguientes: el año 1900 Boivard llama la atención sobre la presencia de las células ya citadas en el parénquima hepático y su presentación familiar; en 1907 Schlagenhauser hace un aporte importante al considerarla como una perturbación de las células reticulares del sistema hemolinfático.

Casi simultáneamente aparece un trabajo de Marchand, quien efectúa un prolijo estudio histológico y llega a la conclusión de que existe el depósito de una sustancia extraña a las células de los órganos afectados.

En 1913 Brill y Mandelbaum proponen por primera vez la denominación de "Enfermedad de Gaucher" y en 1924 Epstein, Lorenz y Lieb demuestran la existencia de kerasina en el interior de las células.

Todos estos adelantos se hicieron estudiando enfermos que presentaban la sintomatología de la entidad descrita por Gaucher, caracterizada por hepatoesplenomegalia, pigmentación de la piel, alteraciones óseas, linfadenopatías, etc., que comienza en cualquier edad de la vida, siempre después del año, que evoluciona en forma crónica y de la que se han publicado alrededor de 150 casos.

En el año 1927 Oberling y Woringer, publican 4 casos de Enfermedad de Gaucher en hermanos, que se inician antes del sexto mes de la vida, con hepatoesplenomegalia y un cuadro neurológico caracterizado por rigidez de nuca, opistótono, trismus, laringoespasmos, etc., de evolución rápidamente fatal.

En 1932 Meyer, luego de estudiar 14 casos aparecidos en la literatura con las características señaladas por los autores últimamente citados, llega a la conclusión que el cuadro neurológico debe ser considerado como un síndrome pseudobulbar, con las modificaciones que le imprime un organismo en crecimiento, y en 1936 Rowland emplea la denominación de "Enfermedad de Gaucher aguda"

En 1938 Aballi y Kato publican en el "Journal of Pediatrics", una revisión magnífica de la literatura sobre el tema; aportan un nuevo caso a los 17 ya existentes y llaman la atención sobre un hecho interesante. que todos los niños que iniciaron el proceso antes del sexto mes de la vida, con excepción de uno (caso de Hoffman-Mackler), presentaron una evolución rápida y un cuadro neurológico característico. Por el contrario, 10 lactantes cuyos primeros síntomas y signos de enfermedad fueron notados en el segundo semestre, si bien tuvieron una supervivencia muy breve, no presentaron fenómenos neurológicos llamativos. Posteriormente a la publicación de Aballi y Kato hemos encontrado un solo relato de Fernández Tosco.

En nuestro país —de acuerdo a la búsqueda bibliográfica que efectuamos— se ha publicado un solo caso de Enfermedad de Gaucher aguda (Acuña y De Filippi), iniciada aproximadamente al año de edad y que vivió hasta los 16 meses, aunque no pertenecía a la forma neurológica. Hay otros dos casos, el de Cavazzutti, Cricco y Calandra en una niña de 15 meses que pertenece a la forma crónica y el de Macera y Brachetto Brian, de difícil ubicación.

El hecho de haber podido estudiar un caso de Enfermedad de Gaucher del lactante de forma neurológica —que es el primero reconocido en nuestro país— motiva esta comunicación, en la que expondremos detalladamente lo observado e investigado por nosotros, una síntesis sobre procesos similares al que nos ocupa, y finalmente el estado actual del problema etiopatogénico planteado por la cerebrosidosis metaplástica, reticular e histiocitaria, según designa Thannhauser a la Enfermedad de Gaucher

HISTORIA CLINICA

Domingo C. T., 7 meses y 23 días. Peso: 4680 gr.

Antecedentes hereditarios. Padres dicen ser sanos, con reacciones serológicas de lúes negativas. La madre tuvo 5 embarazos; dos abortos de 3 y 2 meses de gestación, espontáneos.

Una hermanita del niño internado, muerta a los 5 meses de edad, nació con opistótonos, de parto prolongado, con presentación de nalgas y extracción con forceps. Según el médico que la examinó, tenía el bazo grande. Desde los 3 meses presentó convulsiones, cianosis y disnea, y antes de morir, hipertermia de 41 grados. Expresan los padres que la enfermedad de esta niña, fallecida, era igual a la que presenta el niño que hoy traen. Otra hermanita de 3 años, es sana *

Durante los dos últimos embarazos le hicieron a la madre inyecciones de yodobismutato de quinina y aceite gris.

Antecedentes personales: Nacido a término, de parto normal en su domicilio en el pueblo de Pasteur, con un peso de 3 kg. Desde el nacimiento le notan el opistótonos. Llanto enérgico, buena regulación térmica. Se prende bien al pecho.

Como la madre presenta hipogalactia lo colocan al pecho de una nodriza hasta los 75 días (cada 3 horas, 6 veces por día), aumentando bien de peso. A partir de los 2 meses y medio, le dan pecho de la madre y biberones complementarios de lactógeno, que no tolera, por lo que se le hacen numerosos cambios dietéticos: leche de vaca con agua y azúcar, con Alicerón, leche condensada, Eledón, etc. Desde el primer día le notan el abdomen abultado. A los 3 meses pesaba 5.300 gr, a los 4, presentó tos seca y continua sin vómitos, cianosis ni hipertermia, a cualquier hora del día y de la noche.

Como no mejora, lo traen a Buenos Aires, donde es examinado por un facultativo, quien encuentra un foco de broncoalveolitis en pulmón derecho. Indica Aethone, coramina y sulfatiazol. Se hace radiografía de tórax y análisis citológico de sangre.

A los 7 días de estar en la capital, es llevado nuevamente a su pueblo, con indicaciones de inyecciones de sangre, vitaminas, etc.

Hace 10 días presentó un proceso neumónico, y como no continuara bien, se decide su internación en la sección Lactantes del Instituto de Pediatría, donde se levanta el siguiente

Estado actual Niño en opistótonos e hiperextensión permanente de la cabeza sobre el tronco, que puede ser vencida flexionándola. Flexión de los muslos sobre el abdomen y de los brazos sobre el mentón. Los dedos del pie en flexión sobre la planta.

Acentuada disnea, y discreta cianosis peribucal. Tiraje supraesternal y supraclavicular. Tos por accesos, con expectoración espumosa, parecida a la tos convulsiva.

Piel pálida, formando pliegues espontáneos en miembros superiores e inferiores y en las nalgas. Panículo adiposo escaso. Llama la atención el aumento global del abdomen.

Cabeza ligeramente asimétrica con la fontanela anterior de 5×3 cm., tensa y deprimida. Mímica facial simétrica, con contracciones casi perma-

* Estando próximo a imprimirse este artículo, la madre nos trae un nuevo hermano del enfermito, lactante de 4 meses, que también presenta hepato y esplenomegalia, sin opistótono. Una punción esternal mostró un mielograma sin células de Gaucher.

mentes del orbicular de los labios, que tienden a achicar en forma espasmofílica el orificio bucal.

Ojos Estrabismo convergente de ojo izquierdo. Pupilas iguales y regulares. Reaccionan bien a la luz.

Boca Labios ligeramente cianóticos. Fauces difícil de ver, pues está ocupada por secreciones y *trismus*, que dificulta la depresión de la mandíbula inferior

Cuello Acentuada ingurgitación venosa. Se palpan ganglios de tamaño variable entre un grano de alpiste y un garbanzo, consistentes, elásticos indolores y desplazables.

Tórax, pequeño. Pulmón derecho por detrás, a la percusión, zona submate en la parte media, a la auscultación, estertores bronquiales difusos y en la zona descrita con anterioridad, respiración soplante, broncofonía aumentada y estertores crepitantes. En axila y por delante, respiración soplante y broncofonía aumentada. Pulmón izquierdo se auscultan estertores bronquiales diseminados.

Corazón Ruidos cardíacos ligeramente disminuídos de intensidad en los cuatro focos.

Abdomen Globuloso y depresible. El bazo se palpa notablemente aumentado de tamaño, ocupando el hipocondrio y fosa ilíaca izquierda. Pasa a un través de dedo a la derecha de la línea media, siendo de consistencia dura. Hígado se palpa a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal, de mediana consistencia.

Aparato urogenital externo, normal. Sistema osteoarticular, articulaciones libres e indoloras.

Sistema linfático Se palpan ganglios de consistencia y tamaño variables en zonas inguinales y cuello.

Sistema nervioso (Prof. Escardó y Dr Caprile) Motilidad Los movimientos pasivos se efectúan con dificultad.

Tono muscular Peloteo de manos. Hipotonía de los segmentos distales de los miembros, con hipertonía de los proximales. En ambos miembros inferiores, los adductores y el tensor de la fascialata se mantienen tensos como cuerdas.

GARRAHAN y COLAB.—ENFERMEDAD DE GAUCHER

REFLEJOS

Código: Presente X Ausente A. Vivo XX Policinético XXX Irradiado XXXX.

	Derecho	Izquierdo
Córneo	A	
Conjuntival	A	
Maseterino	X	
Biceps	X	X
Supinador	X	X
Palmar	X	X
Mediopubiano	superior A	
	inferior A	
Patelar	X	XX
Aquileano	X	X
Abdominal med.	X	
Plantar	A	A
Babinsky	A	A
Prehensión plantar	X	X
Facial	A	
Chvostek	A	
Prehensión palmar	X	X

Agosto 19 de 1944 Reacción de Mantoux, negativa. La radiografía de tórax muestra una sombra de condensación en pulmón derecho. La radiografía ósea es normal.

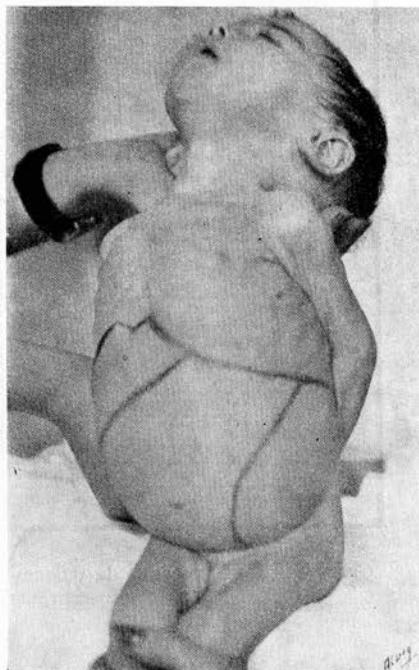
Agosto 20 de 1944 El niño sigue con hipertermia, la sintomatología pulmonar no se ha modificado. Análisis de sangre Glóbulos rojos, 4.400.000 por mm³, glóbulos blancos, 20.500 por mm³ Hemoglobina, 10,20 gr 68 % Valor globular, 0,77

Fórmula leucocitaria Leucocitos polinucleares neutrófilos, 77 % segmentados, 69, lobulados, 8) = 15.785 por mm³ Eosinófilos, 0. Basófilos, 0. Monocitos, 7 % = 1435 por mm³ Linfocitos, 15 % = 3075 por mm³ Células de Turk, 1 % = 205 por mm³

Eritrosedimentación Primera hora, 17 mm. Segunda hora, 29 mm. Índice de Katz, 15,75. Glucemia, 0,303 gr % Urea, 0,756 %.

Orina No contiene albúmina, glucosa, pigmentos hiliares ni urobilina.

Agosto 21 de 1944 Prueba de movilización de las reservas orgánicas de glúcidos por inyección de 0,5 cm³ de una solución de clorhidrato de adrenalina al 1 %. (Véase curva N° 1)



ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

Agosto 22 de 1944 El estado general no ha variado. Hay disminución de los estertores crepitantes. El abdomen está más abultado y tenso que los días anteriores.

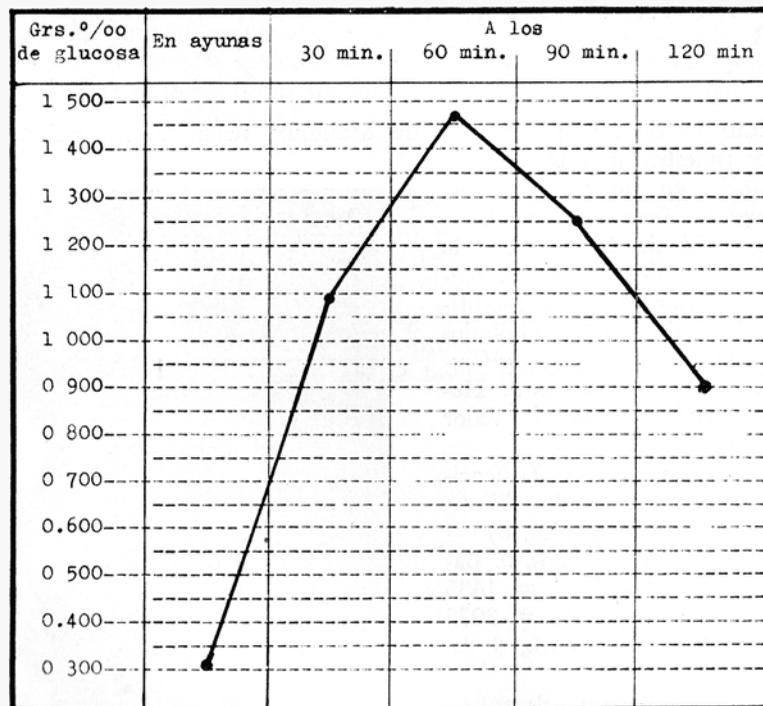
Agosto 23 de 1944 Glucemia, 0,30 gr ‰.

Agosto 26 de 1944 Disminuye la disnea. Edema en ambos miembros inferiores. Glucemia 0,24 gr ‰. Urea sanguínea, 0,55 gr ‰. Fondo de ojo (informe del Dr Sená) Presenta en ambos ojos pupilas y vasos retinianos normales. Fondo de ojo poco pigmentado.

Agosto 28 de 1944 Cloro plasmático, 3,9 gr ‰. Cloro globular, 2 gr ‰. Relación Cl. plasmático/Cl. globular = 0,50.

Proteínas totales, 5,23 gr ‰. Albúmina, 3 gr ‰. Globulina, 2,23 gr ‰. Relación A/Gl., 1,3.

Glucemia en ayunas	gr	0.312 ‰
A los 30 minutos de la inyección	„	1.086 ‰
A los 60 minutos de la inyección	„	1.470 ‰
A los 90 minutos de la inyección	„	1.250 ‰
A los 120 minutos de la inyección	„	0.900 ‰



Curva N° 1.—Inyección de 0.5 cm³. de sol de clorh. adrenalina al 1 ‰.
(Interpretación, pág. 21)

Agosto 30 de 1944 Ha desaparecido el edema de miembros inferiores. Ambos pulmones semiológicamente normales.

Se practica punción lumbar entre 4° y 5° espacio, se extraen 20 cm³ de líquido.

Maniobras de Queckenstead Son positivas las maniobras altas y bajas. Se inyectan 20 cm³ de aire, obteniéndose los siguientes resultados. (Véase neumoencefalografías)

Septiembre 2 de 1944 Reacción de Wassermann, negativa.

Septiembre 3 de 1944 Fósforo lipóide 8,2 mgr %_{cc}. Fosfolípidos calculados como lecitina 207 mgr %_{cc}. Colesterol total, 60 mgr %_{cc}. Colesterol esterificado, 45 mgr %_{cc}.

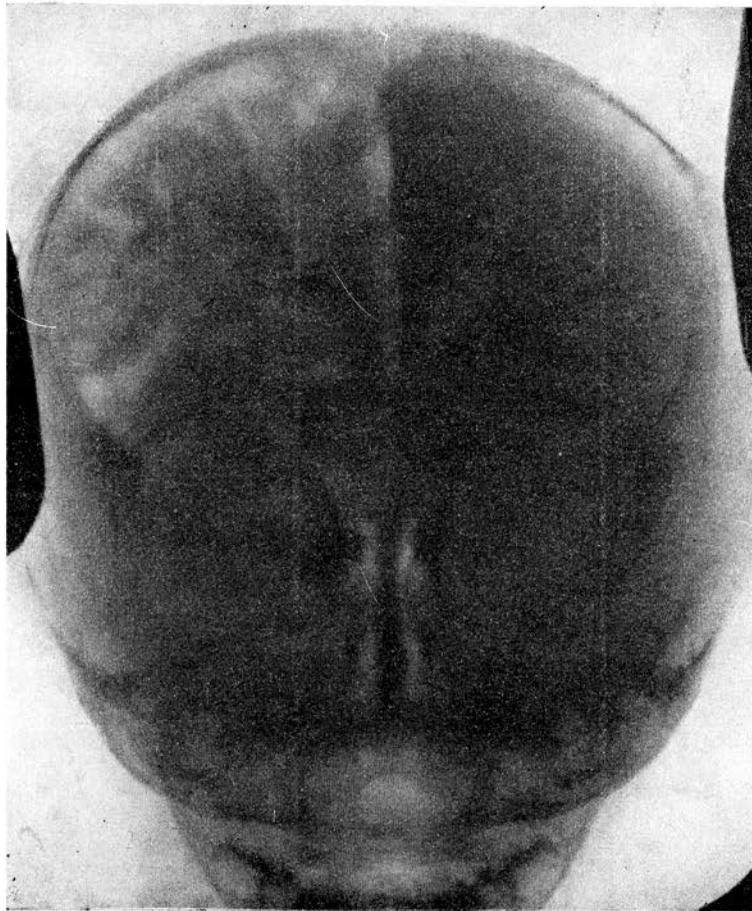


Figura 1

Occipitoplaca: Atrofia del hemisferio derecho, con neta visualización de la ínsula de Reil. En el hemisferio derecho no hay imágenes de surcos, sugiriendo adherencias corticomeníngeas en todo el hemisferio; también deben ser presumidas en la cara interna, puesto que la cisura interhemisférica, claramente dibujada, presenta un perfil neto y regular de ese lado; los ventrículos laterales se han llenado bien, y el tercero está francamente dilatado

Reacción del formol-gel (Napier), negativa. Prueba de tolerancia de los glúcidos Se hace ingerir al niño 8,5 gr de glucosa y se obtienen los siguientes resultados (véase Curva N^o 2)

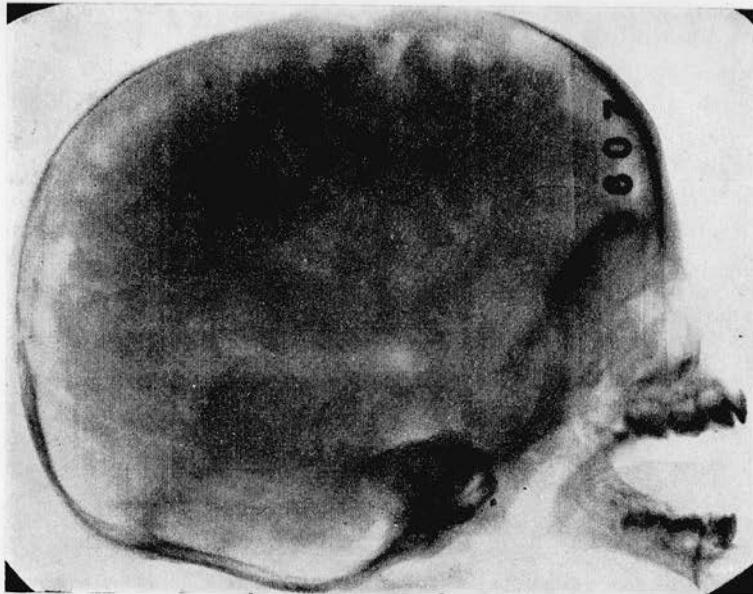


Figura 2

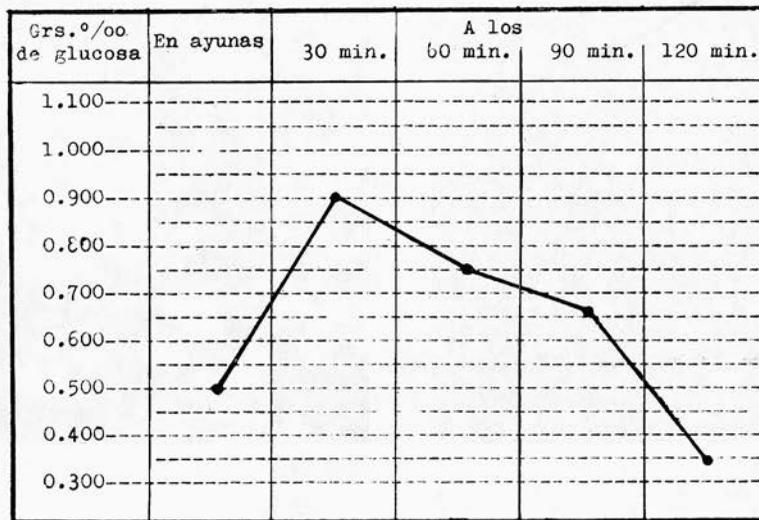
Parietoplaca derecha: Hemisferio izquierdo con zonas de adherencias, coincidiendo con sombras que sugieren una microgiria



Figura 3

Parietoplaca izquierda: Intensa atrofia de lóbulo frontal

Glucemia en ayunas	gr	0.50	%
A los 30 minutos de tomar glucosa	"	0.90	%
A los 60 minutos de tomar glucosa	"	0.75	%
A los 90 minutos de tomar glucosa	"	0.66	%
A los 120 minutos de tomar glucosa	"	0.34	%



Curva N° 2.—Ingestión de 2 gr de glucosa por kilo de peso. (Intepretación pág. 21)

Septiembre 5 de 1944 Durante los últimos días el niño ha bajado de peso, habiendo desaparecido el panículo adiposo.

Septiembre 6 de 1944 Se practica punción esplénica

Esplenograma

Técnica Se efectúa la punción en el polo inferior del bazo, introduciendo el trocar unos 35 milímetros, en dirección ánteroposterior e inclinación ascendente.

Se obtiene material en la luz de la aguja suficiente para efectuar ocho preparados.

Microscopia El campo microscópico aparece cubierto en su mayor parte, por células voluminosas, aisladas y en agrupaciones sinciciales, de protoplasma desproporcionadamente grande en relación al núcleo y conteniendo algunas 2, 3 y 4 núcleos.

Coloreadas con el colorante de Giemsa, los núcleos toman un color azul violáceo obscuro y el protoplasma color violeta claro.

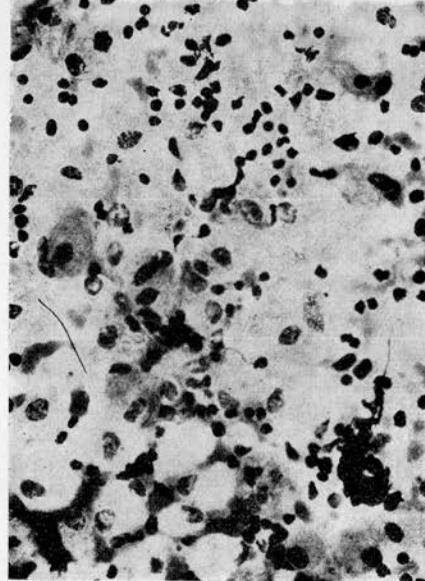
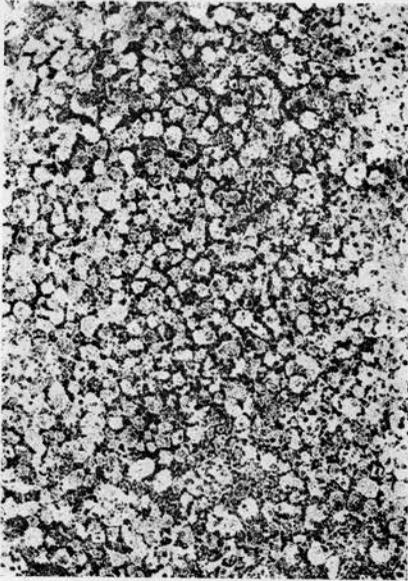
Este en unas células aparece lleno de granulaciones irregulares y en otras presenta un aspecto hialino, laminar

La forma de las células es redondeada o ligeramente elíptica, a veces de apariencia poliédrica con los bordes convexos y siempre bien delimitados.

La fórmula leucocitaria de los demás elementos Neutrófilos segmentados, 20,5 % Eosinófilos, 3 % Monocitos, 3 % Linfocitos, 64 %. Prolinfocitos, 6,5 % Células plasmáticas, 3 %

13

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA



Septiembre 7 de 1944 Se da de alta.
A los pocos días se nos informa que el niño ha fallecido.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En el cuadro clínico del niño que teníamos ante nosotros, llamaba la atención a) la hepatoesplenomegalia y b) el síndrome neurológico.

Entre las hepatoesplenomegalias conocidas, cuya enumeración hacemos en un cuadro sinóptico, varias de ellas, evidentemente, no correspondían a las características de nuestro enfermito

HEPATOESPLENOMEGALIAS

Con alteraciones hemáticas	Serie roja	1º Anemia eritroblástica (V Jaksch, Luzet, Cooley)		
		2º A Síndrome de Banti. B) Síndromes Bantianos. <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">a</td> <td>Smith-Howard Wallgren.</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 5px;">b</td> <td>Neoplasias de hígado.</td> </tr> </table>	a	Smith-Howard Wallgren.
a	Smith-Howard Wallgren.			
b	Neoplasias de hígado.			
Producidas por agentes infecciosos	Serie blanca	3º Leucemia.		
	Inespecíficas	4º Septicemia.		
		5º Retículoendoteliosis infecciosa? Abt-Letterer-Siwe		
	Específicas	6º Sífilis.		
		7º Kala-Azar		
8º Paludismo.				
		9º Histoplasmosis enfermedad de Darling)		

Producidas por alteraciones metabólicas	{	Colesterol	{	5º ¿Aguda? Abt-Letterer-Siwe)	{	10º Crónica Hand Schuller Cristian)
		Esfingomielinina.		11º Niemann-Pick.		
		Kerasina	{	12º Gaucher	{	Aguda {Simple

1º *Anemia eritroblástica*.—Facies típica. El cuadro hemático revela anemia muy acentuada de 1 a 3 millones de glóbulos rojos, que pueden presentar modificaciones de su forma (dianacitos, llamados también células en blanco o en escarapela), con reticulocitosis y eritroblastosis. Hay leucocitosis (15 a 50.000 glóbulos blancos), y aumento de la bilirrubina indirecta. Suele presentarse en forma familiar y puede iniciarse en los primeros meses.

2º *Síndrome de Banti*.—Se discute la posibilidad de su existencia en la primera infancia. Tiene una evolución prolongada pasando por los siguientes períodos 1º Anémico, caracterizado por esplenomegalia, anemia hipocrómica y leucopenia con linfocitosis. Tiene de 3 a 5 años de duración. 2º Intermediario, con hepatoesplenomegalia, trastornos urinarios y digestivos (12 a 18 meses) 3º Ascítico, con hígado cirrótico, disminuído de tamaño.

La anatomía patológica muestra fibroadenia del bazo y cirrosis hepática. Según Stransky, en el niño de corta edad, el curso sería más agudo.

Síndromes Bantiano a) *Síndrome de Smith-Howard-Wallgren*, estudiado por estos autores en lactantes y niños de corta edad. El signo más importante es la hematemesis que se repite a intervalos irregulares y se debe a la ruptura espontánea o traumática de várices gástricas y esofágicas, cuando ello ocurre se reduce el tamaño del bazo.

Puede haber ascitis y los exámenes citológicos de sangre, practicados lejos de los períodos hemorrágicos no revelan alteraciones.

Se debería a una tromboflebitis del sistema porta, secundaria a una infección. Como vemos, presenta puntos de contacto con la esplenomegalia congestiva de Greppi y la esplenomegalia tromboflebítica tipo Cauchois-Eppinger-Frugoni, descrita en el adulto.

b) *Las neoplasias del hígado*, que aparecidas en cualquier edad de la vida, pueden ocasionar esplenomegalia progresiva, hepatomegalia con cirrosis, ascitis, ictericia y alteraciones hemáticas.

Por supuesto, que únicamente la autopsia permite hacer un diagnóstico exacto.

3º *Leucemia*.—Se han descripto casos de leucemia aguda congénita en lactantes de días y meses de edad. Además de la hepatoesplenomegalia hay hipertermia, palidez, hemorragias, angina pseudomembranosa y aumento del tamaño de los ganglios. El cuadro hemático muestra la

presencia de formas inmaduras de la serie blanca, linfoblastos y prolinfocitos en la linfática, mieloblastos, promielocitos, mielocitos y metamielocitos en la mieloidea, hiatus leucémico, etc. En caso de duda, la biopsia medular al demostrar una metaplasia de la misma, ayuda a aclarar el diagnóstico.

4º *Septicemia*.—El examen clínico puede revelar la puerta de entrada de la infección (ulceración, flemón, absceso), de la piel o mucosas.

Hay además de agrandamiento del hígado y del bazo, ictericia, edema, inapetencia, abatimiento, hemorragias, etc. Si el niño es fuerte, presenta hipertermia, mientras que en los débiles y prematuros, la infección puede evolucionar en apirexia. El hemocultivo positivo o la presencia de gérmenes en la sangre extraída mediante la escarificación de una eflorescencia o hemorragia cutánea (Finkelstein), confirman el diagnóstico.

5º *Enfermedad de Abt-Letterer-Siwe*.—Se presenta en los dos primeros años de la vida. Hay aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, hipertermia, anemia y diátesis hemorrágica. En los huesos hay focos de reblandecimiento que se pone de manifiesto algunas veces al examen clínico y otras mediante el estudio radiológico. En el examen anatómopatológico aparecen proliferaciones focales de reticuloendotelio, que no contienen inclusiones.

Se discute su etiopatogenia mientras que para algunos sería una forma de sepsis subaguda, de ahí la denominación de “reticuloendoteliosis infecciosa”, otros (Wellgren-Glanzman), la consideran como la forma aguda de la enfermedad de Hand-Schuller-Christian.

6º *Sífilis congénita*.—Son importantes las reacciones serológicas de los padres y del niño y los signos de certeza de lúes (coriza, lesiones de piel, pénfigo palmoplantar, osteocondropatía de segundo o tercer grado), etcétera.

7º *Kala-Azar*.—No es una afección de la primera infancia.

Se inicia con hipertermia, que se acompaña algunas veces de convulsiones, anemia, leucopenia con linfocitosis y mononucleosis, edema y desnutrición.

Hay un agrandamiento rápido y progresivo del bazo, siendo la hepatomegalia más discreta, diarrea y estreñimiento en forma alternada, púrpura, etc. La reacción de Napier (formol test-gelificación), es positiva y el examen de sangre periférica, la punción del bazo y del hígado, muestra la existencia de la *Leishmania Donovanii*.

8º *Paludismo*.—Puede presentarse en el primer año de la vida y aún se admite, aunque es discutible la existencia de una forma congénita. Las características de la curva térmica y la presencia del parásito en la sangre periférica, confirman el diagnóstico.

9º *Histoplasmosis*, denominada también *enfermedad de Darling*.

Ha sido descripta en niños de pocos meses. Su duración es variable (desde 3 semanas a 8 años), con hipertermia, emaciación, anemia y leucopenia.

El diagnóstico se hace mediante la demostración de la presencia del hongo productor de la enfermedad, el "histoplasma capsulatum", en las deposiciones, esputos, exudado nasal, etc., y especialmente mediante la punción esplénica.

10° *Enfermedad de Hand-Schuller-Christian*.—Hasta el año 1941, habían sido publicados solamente 5 casos en el lactante. Se inicia con abultamiento de los huesos (en la órbita provocan exoftalmía, en la silla turca lesionan la hipófisis y dan lugar a diabetes insípida), deforman el cráneo, etc.

La hepatoesplenomegalia es discreta. El colesterol en sangre, puede encontrarse en cantidades normales (Thannhauser), o aumentado (Rowland)

La biopsia muestra la presencia de histiocitos que contienen lípidos y células espumosas.

11° *Enfermedad de Gaucher* (forma crónica).—Se inicia después del primer año de la vida. Clínicamente se caracteriza por (Thannhauser) · 1° Gran hipertrofia del bazo. 2° Alteraciones esqueléticas. 3° Hepatomegalia y aumento del tamaño de los ganglios. 4° Pigmentación de la piel. 5° Engrosamiento cuneiforme de la conjuntiva ocular 6° Tendencia a las hemorragias por trombocitopenia.

En algunos casos puede evolucionar en tres etapas 1ª, de esplenomegalia pura, 2ª con hepatoesplenomegalia, 3ª con alteraciones óseas y anemia. El diagnóstico se confirma con la punción del bazo, que muestra la presencia de células de Gaucher

Entre ninguna de las hepatomegalias que acabamos de describir podía ser incluida la de nuestro enfermito, orientándonos más bien en el sentido de una enfermedad de Niemann-Pick o de Gaucher aguda, cuyas características detallaremos más adelante, ya que en ambas se presentan alteraciones neurológicas.

b) *Síndrome neurológico*.—Entre las afecciones sin hepatoesplenomegalia que pueden presentar un cuadro clínico similar al descrito en este niño, tenemos:

- 1° Degeneración hepatolenticular (Enfermedad de Wilson)
- 2° Esclerosis cerebral difusa (Enfermedad de Schilder-Fox)
- 3° Idiocia amaurotica familiar (forma precoz de Tay-Sachs)
- 4° Ictericia nuclear

1° *La degeneración hepatolenticular* está caracterizada por temblor, disartria, disfagia, hipertonía y contracciones espasmódicas, trastornos psíquicos y cirrosis. Se presenta en forma familiar y el hígado es pequeño. No se ha descrito hasta ahora ningún caso en la primera infancia.

2° *Esclerosis cerebral difusa (neuritis periaxial de Schilder-Fox)*.— Se caracteriza por presentar hipertonia y a veces fenómenos paralíticos, con espasmos, ceguera, opistótono, rigidez de las extremidades inferiores y trastornos psíquicos. Puede presentarse en los primeros meses de la vida.

3° *Idiociencia amaurotica familiar (forma precoz de Tay-Sachs)*.— Hay idiociencia, hipotonía —en algunas ocasiones espasticidad— y ceguera. Lo más característico es el examen del fondo de ojo, que muestra la presencia de una mancha de color rojo cereza en la mácula lútea. Se produce esta afección por estar perturbado el metabolismo de la lecitina y cefalina.

4° *Ictericia nuclear*.— Está caracterizada por la aparición de ictericia muy intensa antes del segundo día de la vida, la que es seguida de convulsiones, espasticidad y apnea, llevando con frecuencia a la muerte. Los niños que sobreviven presentan cuadros neurológicos de tipo extrapiramidal.

Aún no está perfectamente aclarada su etiopatogenia, aunque se reconoce que tiene algunos puntos de contacto con la enfermedad de Wilson.

Ninguna de ellas encuadra, sin embargo, con el cuadro neurológico de nuestro caso, yendo asimismo en contra, la falta de hepatoesplenomegalia. Los únicos procesos que tienen aumento de bazo e hígado y cuadro neurológico son la enfermedad de Niemann-Pick y la Gaucher aguda, cuyas diferencias figuran en el cuadro que va a continuación.

Síntomas, signos, frecuencia, raza, etc.	Niemann Pick	Gaucher aguda (forma neurológica)	Caso presentado
Raza	Judía 3 a 1	No hay predisposición racial	No es judío
Sexo	Femenino 5 a 1	Igual frecuencia	Masculino
Iniciación	Entre 4° y 6° mes	Más precoz	Desde el nacimiento
Cuadro neurológico	Hipotonía	Síndrome pseudobulbar	¿Síndrome pseudobulbar?
Pigmentación	Marrón en piel, zonas expuestas y mucosas	No hay	No presenta
Fondo de ojo	Puede haber mancha de color rojo cereza en la mácula	¿Negativo o normal?	Poco pigmentado
Colesterol en suero	Aumentado	Normal o disminuido	Ligeramente disminuido
Fosfolípidos Sangre	Disminuido	Normal	Normal
	Frecuentemente presencia de células características	Células características en forma excepcional	No hay células características
Biopsia	Células de Niemann-Pick	Células de Gaucher	Células de Gaucher

El caso presentado por nosotros, coincide en un todo con la descripción que se ha hecho repetidamente de la Enfermedad de Gaucher

del lactante de forma neurológica, pudiéndose agregar a las características detalladas en el cuadro su evolución aguda y presentación familiar

ETIOLOGIA

La causa productora aún no se conoce. Woringer da importancia a la sífilis, Schlagenhauer hace ya muchos años y recientemente Ewing consideran este trastorno como una forma atípica de tuberculosis. No se han encontrado gérmenes ni parásitos productores de la misma y faltan pruebas suficientes para considerarla como una afección producida por virus.

Los estudios de numerosos investigadores han demostrado que no tiene predilección por determinada raza o sexo, como ocurre con otros procesos semejantes. Se lo considera como un trastorno metabólico, constitucional y familiar, de iniciación precoz y de evolución aguda.

ANATOMIA PATOLOGICA

Los nidos de células de Gaucher se encuentran más extendidos que en la forma crónica. Mientras que en esta última se hallan por lo general exclusivamente en el bazo, hígado, ganglios y médula ósea, en la forma aguda están afectados el timo, pulmones, cápsulas suprarrenales y el tejido linfático del intestino.

El estudio microscópico muestra la presencia de células de Gaucher, con las características anotadas al estudiar el caso clínico.

Por considerarlo de interés, transcribimos un cuadro que pertenece a Thannhauser en el que se establecen las diferencias entre las células típicas de la enfermedad que estamos describiendo y la de Niemann-Pick.

	Gaucher	Niemann Pick
<i>Célula sin teñir</i>	Homogénea, densa, cérea	Pequeñas vacuolas
<i>Núcleos</i>	Excéntricos y numerosos	Rara vez más de tres
<i>Tamaño de la célula</i>	Alrededor de 80 micrones	Alrededor de 40 micrones
<i>Sudán III</i>	Negativa	Positiva
<i>Smith Dietrich</i>	Coloración pálida	Azul oscuro
<i>Mallory</i>	Azul intenso	Gris azulado
<i>Pigmentos</i>	Fuertemente positivo	_____

El cerebro presenta también alteraciones histológicas, estudiadas especialmente por Oberling y Woringer y Jenny

No se encuentran células de Gaucher mientras que las grandes y pequeñas células piramidales (en especial en las regiones occipital y parietal), muestran algunos cambios en relación a las normales.

El análisis químico de los órganos, sólo pudo efectuarse en el caso de Aballi y Kato. En el trabajo de los autores mencionados, pueden encontrarse los datos obtenidos.

PATOGENIA

Se acepta en la actualidad que en la enfermedad de Gaucher se produce una perturbación en el metabolismo de la kerasina, la que se deposita en las células que constituyen el sistema retículoendotelial. La kerasina es un cerebrósido o glucolípidio y pertenece al vasto grupo de sustancias conocidas con el nombre de lípidos complejos o lipoides.

Está constituida por el ácido lignocérico (ácido graso saturado con 24 átomos de carbono), la esfingosina —que es un amino-alcohol (la unión de ambos se denomina ceramida), y galactosa. En condiciones normales, sólo se encuentra en el tejido nervioso.

Pick sostiene esta teoría existiría un trastorno primario del metabolismo de los lípidos, como consecuencia del mismo se produciría un aumento de kerasina en la sangre y en diferentes órganos, con acúmulo secundario de la misma en las células del sistema retículoendotelial que desempeñaría el papel de simple reservorio, sin intervenir activamente.

Existen algunos trabajos experimentales que abogan a favor de tal interpretación, así Kimmestiel y Laas, mediante la inyección de cerebrósidos, encuentran que los mismos se acumulan en las células del sistema retículoendotelial del bazo, las que tienen el aspecto de células de Gaucher, Dworacek y Pesta, mediante la inyección de kerasina en el peritoneo de cobayos, demuestran que se acumula en las células reticulares, pero después de un cierto tiempo desaparecen por completo.

Para Thannhauser, lo fundamental es una perturbación del metabolismo de los lípidos en la intimidad de las células del S. R. E., como consecuencia del mismo se produce un acúmulo de kerasina.

Sugiere también que en el interior de dichas células existen normalmente, una cerebrósidas, por lo general inactiva, y una fosfatasa con mayor actividad, la que en condiciones normales está encargada de combinar la lignocerilesfingosina con el ester colínfosfórico, para dar lugar a la formación de esfingomielina, que es un fosfátido de composición química muy similar a la kerasina.

Cuando por alguna circunstancia por el momento desconocida, se produce la activación de la cerebrósidas, con inhibición de la fosfatasa, se formaría una cantidad mayor de kerasina, la que no podría ser metabolizada ni transportada. Los activadores podrían ser sustancias con un grupo SH (sulfhidrilo), semejante a la cistina o al glutatión.

En favor de esta interpretación y en contra de la teoría de Pick, están las investigaciones de Thannhauser, Benotti y Reinstein y las de Dworacek y Pesta, quienes mediante el empleo de métodos químicos y físicos (análisis espectral), respectivamente, demuestran la ausencia de kerasina, en la sangre de individuos normales y en los afectos de enfermedad de Gaucher

Según Verzar, habría una disfunción córticosuprarrenal, la que al perturbar el metabolismo lipídico originaría la enfermedad.

No se ha podido explicar en forma satisfactoria la patogenia de los trastornos neurológicos. Resulta, sin embargo sugestivo, el hecho anotado por Meyer, que durante el primer año de la vida las células piramidales se encuentran en vías de crecimiento y de formación, tanto histológica como funcionalmente.

Si el material necesario para su maduración, se desvía hacia las células del S. R. E. o es perturbado en su metabolismo por la mayor actividad de la cerebrosidasa contenida en dicho sistema, resulta lógico admitir una mortificación progresiva de las células piramidales, como lo demuestran los estudios anatómopatológicos efectuados.

CUADRO CLINICO

Por lo general, el niño al nacer parece sano, notándose al cabo de algunas semanas, la esplenomegalia, seguida de hepatomegalia, detención o disminución de la curva de peso, hipertrofia de los ganglios y discreta alteración de las funciones psicomotoras.

En este sentido el caso presentado por nosotros, se aleja notablemente de todos los descriptos en la literatura, ya que el opistótono —al igual que en otro hermano fallecido— fué evidente desde el primer día del nacimiento.

El *síndrome neurológico* se caracteriza por un retardo psíquico notable, ya que el niño está apático y no muestra ningún interés por las personas o el medio ambiente que lo rodea. Presenta rigidez de nuca, opistótono, hipertonía generalizada, disfagia, estrabismo, trismus, crisis de cianosis y de fiebre, laringoespasma, etc.

Algunos de estos síntomas y signos se deberían, según Oberling y Woringer, a una alteración bulbar (lo que no ha podido ser demostrado, mediante los estudios anatómopatológicos efectuados)

Es por ello, que la gran mayoría de los autores adhieren a la opinión sustentada por Meyer, quien cree que se trata de un síndrome pseudo-bulbar con las modificaciones que le imprime el sistema nervioso del lactante, ser eminentemente estriado y en el que las funciones estáticas, motrices y psicomotrices están en pleno desarrollo.

Según Meyer, es posible distinguir la siguiente tetrada neurológica

1º Ataque de las funciones psíquicas y psicomotrices del tipo cata-tónico.

2º Trastornos de las funciones vegetativas.

3º Trastorno por disfunción de los músculos de la vida de relación, trastorno del tono de los antagonistas y disquinéticos.

4º Ataque progresivo parcial del sistema motor piramidal.

Entre los hechos más importantes hallados por Meyer, figura la presencia de reflejos plantares de flexión en ambos lados —que también se encuentran en nuestro caso— e insiste sobre el valor fisiopatológico

de este signo, al que considera el más fiel exponente de una lesión piramidal alta en el lactante, desde su nacimiento hasta el séptimo o noveno mes de la vida, al estrabismo lo considera, no como un fenómeno paralítico propiamente dicho, sino como una disquinesia e incoordinación de los antagonistas.

Neumoencefalografía.—Es al parecer la primera vez que se practica en un caso de enfermedad de Gaucher. Los resultados obtenidos se detallan en la historia clínica. Evidencian que existen groseras lesiones encefálicas.

Sangre y órganos hematopoyéticos.—Las células de Gaucher pueden ocupar el lugar de la médula ósea normal, de ahí la posibilidad de diagnóstico mediante la biopsia medular, dando lugar a una panmieloptosis, caracterizada, como se sabe, por anemia, leucopenia y trombocitopenia.

En el torrente sanguíneo es excepcional encontrar las células típicas de Gaucher, ya que existe un sólo caso dudoso, comunicado por Di Guglielmo, a diferencia de lo que ocurre con las células espumosas de Niemann-Pick que se encuentran con cierta frecuencia.

Química sanguínea.—En el suero, lo mismo que ocurre en el individuo sano, no se encuentra kerasina.

El colesterol está normal o algo descendido, manteniéndose la proporción entre la forma esterificada y la libre.

Los fosfolípidos (lecitina y cefalina), se encuentran en cantidades normales.

Glucemia.—Se considera que en esta afección las cifras de glucosa en sangre, oscilan dentro de lo normal.

En nuestro caso, repetidas determinaciones nos demostraron la existencia de una hipoglucemia, a veces notable (0,30 gr $\frac{0}{100}$), la que en parte pudo deberse a la profunda desnutrición del niño.

La prueba de tolerancia a los glúcidos (ingestión de 2 gr de glucosa por kilo de peso), nos dió un tipo de curva aproximadamente normal ascenso máximo a la media hora, en relación con la glucemia inicial, estando a las 24 horas, algo por debajo del valor inicial (curva pág. 11) Por el contrario, mediante la inyección de 0,5 cm³ de una solución de clorhidrato de adrenalina al 1 $\frac{0}{100}$, se obtuvo una elevación extraordinaria de la glucemia, (casi 5 veces su valor inicial), manteniéndose a las 2 horas en 0,90 gr $\frac{0}{100}$ (curva pág. 8)

Diffícil resulta establecer el origen y la fisiopatogenia de la hipoglucemia y del tipo de curva, ya que no pudimos hacer otras pruebas (inyección de insulina, de glucosa por vía intravenosa, etc., dado el estado precario de salud del niño.

Sin embargo, analizando los factores capaces de producir hipoglucemia, podríamos alejar algunos de ellos, como causa de la misma.

1º Hipohepatía, ya que hay buena movilización de glúcidos.

2º El hipopituitarismo, que daría por inyección de adrenalina un tipo de curva plana.

3º El hiperinsulinismo, pues suponemos —sin poder afirmarlo— que el descenso de la glucemia después del ascenso producido por la inyección de adrenalina debería ser más brusco.

Nos queda como más probable, la hipoadrenalinemia (se sabe que en la enfermedad de Gaucher aguda hay depósito de kerasina en las cápsulas suprarrenales, que podría dificultar la normal secreción de adrenalina)

No debemos desechar totalmente una alteración de los centros hipotalámicos y bulbares que perturbe la regulación de la glucemia.

DIAGNOSTICO

Cuando el cuadro clínico es completo, el diagnóstico puede resultar sencillo y se confirma mediante la biopsia medular y más especialmente la esplénica, que demuestran la existencia de células de Gaucher

Consideramos exagerada la opinión de Thannhauser, quien sostiene que el diagnóstico exacto sólo puede hacerse mediante una investigación química, que demuestra la existencia de kerasina en alguno de los órganos donde se deposita.

PRONOSTICO

Es fatal a corto plazo, dado su evolución aguda.

No hay tratamiento eficaz. Puede ensayarse vitamino y hepatoterapia, y se ha propuesto la inyección de cerebro de animales en vías de crecimiento.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º Se comunica un caso clínico que presenta hepatoesplenomegalia, síndrome neurológico caracterizado por opistótonos reductible, estrabismo, crisis de laringoespasma y de cianosis, reflejo cutáneoplantar de flexión e idiocia (síndrome pseudobulbar?), de iniciación precoz, evolución aguda y presentación familiar y en el que la punción esplénica mostró la presencia de células de Gaucher. Ello nos permite rotularlo como Enfermedad de Gaucher del lactante llamada también “aguda” y de “forma neurológica”

2º Cuando el citado cuadro neurológico se presenta en un lactante de menos de 6 meses de edad, asociado a una hepatoesplenomegalia, creemos, con Meyer, que puede hacerse el diagnóstico clínico con poco riesgo de errar de Enfermedad de Gaucher del lactante de forma neurológica, aun en ausencia de punción esplénica.

3º El signo neurológico más importante —el opistótonos— pudo apreciarse desde el primer día del nacimiento, siendo el único caso tan precoz, registrado en la literatura.

4º El neumoencefalograma reveló evidentes lesiones encefálicas.

3º El estudio del metabolismo de los glúcidos mostró hipoglucemia persistente, curva fisiológica de tolerancia de glúcidos (ingestión) y respuesta anormal a la prueba de adrenalina.

BIBLIOGRAFIA

Es intencionadamente incompleta, ya que en los trabajos de Aballi y Kato, Rowland y Thannhauser, que figuran en la misma, hay una bibliografía exhaustiva sobre el tema:

1 *Aballi A. J and Kato K.* Gaucher's disease in early infancy. Review of literature and report of case with neurological symptoms. "Jour. of Pediatrics" 1938; 13, 346.—2 *Acuña M y Filippi F. de.* Enfermedad de Gaucher en un lactante. Esplenectomía. "Arch. Argentinos de Pediatría" 1934; 5, 489.—3 *Buzzo R. R.* Enfermedad de Gaucher. Tesis de la Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Medicina, Buenos Aires, 1944.—4 *Cavazzutti B., Cricco J J y Calandra R.* Enfermedad de Gaucher "Rev. Sudamericana de Endocrinología, Inmunología y Quimioterapia" 1934; 17, 865.—5 *Escardó F* La neumoencefalografía en el lactante. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires, 1944; 105.—6 *Fernández Tosco M A.* Enfermedad de Gaucher en un lactante; datos históricos. Bol. Soc. Cubana de Pediatría" 1941, 13, 252.—7 *Finkelstein H* Tratado de las enfermedades del lactante. Edit. "Labor" 1942; 775.—8 *Gaucher E. D.* De l'épithéliome primitif de la rate. These de Paris. 1882.—9 *Macera J M y Brachetto Brian.* Enfermedad de Gaucher. "Arch. Argentinos de Pediatría" 1936; 7, 11.—10 *Meyer R.* Syndrome neurologique et diagnostic clinique de la maladie de Gaucher du nourrisson "Rev. Franç. de Ped." 1932; 8, 209.—11 *Oberling C. et Woringer P* La maladie de Gaucher chez le nourrisson. "Rev. Franç. de Ped." 1927, 3, 475.—12 *Kato K.* Sternal marrow puncture in infants and in children. "Am. Journ. Dis. of Child." 1937; 54, 209.—13 *Rowland R. S.* Acute Gaucher's Disease, en Brennemann. Practice of Pediatrics. 1944; vol III, cap. 23, p. 77.—14 *Thannhauser S. J* Gaucher's Disease: en Lipidosis: disease of the cellular lipid metabolism. Edit. Oxford University Press. 1943; cap. IV, 265.—15 *Vogel P and Bassen F* Sternal marrow of Children in normal and pathological states. "Am. Journ. of Dis. of Child." 1939; 57, 261

Para el capítulo de diagnóstico diferencial se ha recurrido a los tratados clásicos de Pediatría:

16. *Brennemann J* Practice of Pediatrics. Edit. W F Prior Company Inc. 1944.—17 *Finkelstein H* Tratado de las enfermedades del lactante, loc. cit. (7).—18 *Holt F y Howland J* Tratado de Pediatría. Revisión de la undécima edición en inglés por *Holt F (Jr) y Mc Intosh L. R.* Traducción castellana de *Alduvin R.* Edit. "Hispano Americana".—19 *Nobecourt P et Babonneix L.* Traité de Médecine des Enfants. Edit. "Masson" 1934.—20 *Pfaundler M y Schlossmann A.* Tratado enciclopédico de las enfermedades de la infancia. Edit. Seix" 1934.—

Nos han sido muy útiles, los excelentes manuales argentinos de:

21 *Pángaro J A.* Las enfermedades de la sangre. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires. 1942; 2ª edición.—22 *Varela M E.* Hematología clínica. Edit. "El Ateneo", Buenos Aires. 1941

Para algunos de los temas especiales recomendamos la lectura de los siguientes trabajos:

23. *Abt. A. F and Danenholz E. J* Letterer Siwe's disease. Splenohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of non lipid storing macrophages: discussion of the so called. Reticulo-Endotheliosis. "Am. Journ. Dis. of Child." 1936; 51, 499.—24. *Agress H and Gray S. H* Histoplasmosis en reticuloendotelial hiperplasia. "Am. Journ. Dis. of Child." 1939; 57, 572.—25 *Jiménez Díaz C.* Anemia infantil osteodisplática. (Enfermedad de Cooley) "Revista Clínica Española" 1942; 6, 22.—26 *Smith R. M and Howard P J* Early occurrence of gastric hemorrhage in children with splenomegaly. "Am. Journ. Dis. of Child." 1927; 34, 585.—27 *Wallgren A.* Contribution à l'étude des splenomegalies de l'enfance (Pylephlébosténose splénique "Acta pædiatr." (supp. 1927; 6, 1.—28 *Wentz V B. and Kato K.* Primary carcinoma of the liver with Banti's Syndrome. "The Journ. of Pediatrics" 1940; 17, 155.