

LIPIDOSIS DEL ESQUELETO VINCULADAS A TRASTORNOS METABOLICOS

Dr. D. BRACHETTO-BRIAN *

Exponemos bajo este epígrafe un interesante capítulo de la patología ósea que se refiere a la participación del esqueleto en determinadas alteraciones del metabolismo de los lípidos, las cuales, además, comprometen otros territorios tisurales. Es decir, que las lesiones óseas sólo representan una parte de la enfermedad. Dos procesos corresponden a este enunciado: la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick. Ambas son la consecuencia de un *trastorno celular afectando la función enzimática que interviene en el proceso bioquímico del metabolismo de los lípidos*. Este se desarrolla, según Thanhauser, solamente en un terreno constitucional. Ambas enfermedades son familiares.

En la enfermedad de Gaucher (1882) el lípido anormalmente sintetizado es un cerobróside, la *querasina*.

En la enfermedad de Niemann-Pick (1914 y 1927) es un fosfolípido, la *esfingomielina*.

En ambas, la síntesis intracelular anormal de lípidos y su retención constituye el trastorno fundamental. En la sangre no se encuentran tales lípidos y, por consiguiente, se trata de un mecanismo de intervención únicamente celular y no, como al principio se le consideró, un proceso de *tesaurismosis* o *almacenamiento intracelular*. Pueden ser afectados únicamente sectores del tejido reticular (en la enfermedad de Gaucher) o reticular y nervioso (en la enfermedad de Niemann-Pick).

* Miembro del Comité para el Estudio de los Tumores Oseos (As. Arg Cirg.). Director del Registro General de Patología (Buenos Aires).

Cuadro I

LIPIDOSIS DEL ESQUELETO VINCULADAS A TRASTORNOS METABOLICOS

	Localización	Distribución	Sexo-Edad	Síntomas	Lípidos	Evolución
Enfermedad de Gaucher.	Osea Tej. ret. { bazo, hígado, ganglios.	Múltiple.	los. meses. 2ª, 3ª dée.	Familiar. Esp.-hep.-adeno- megalia. Pigmentaciones. Anemia, leucopenia. Os- teólisis, condensación.	Kerasina.	Aguda: niño. Crónica: adulto. Fatal.
Enfermedad de Niemann-Pick.	Osea Tej. ret. { todas las visceras.	Múltiple.	f., 5: I. los. meses.	Familiar, judíos. Hep.-esp.- ad.-megalia. Aspecto mon- goloide. Pigmentae. piel, mucosas. Idiocia. Amauro- sis. Anemia-cels. N. P. cir- culantes. Caquexia. Osteó- lisis, condensación.	Esfingomielina, colesterol.	Aguda, fatal.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

CARACTERES GENERALES

Esta enfermedad, descubierta por Gaucher, fue interpretada como un endotelioma del bazo. Es poco frecuente, familiar, probablemente de herencia recesiva, de marcha subaguda o lenta; siempre fatal. No tiene predominio étnico.

La *forma aguda* (o infantil) aparece en los primeros meses; se comprometen la mayoría de los territorios del tejido reticular y, en ello, tiene cierto parecido con la enfermedad de Niemann-Pick, de donde su semejanza clínica.

La *forma crónica* (o del adulto) aparece sobre todo en la segunda y tercera décadas, es de evolución muy lenta, pudiendo ser mayor de 15 años. El proceso se circunscribe particularmente al tejido reticular de la médula ósea, bazo, hígado, ganglios linfáticos y piel.

En el adulto, la enfermedad comienza por cualesquiera de los síntomas que se describen a continuación, los que poco a poco se van completando hasta constituir el cuadro integral del proceso. Puede iniciarse como un trastorno nutritivo, con pérdida de peso y anemia progresivos. A éste, o contemporáneamente, se agregan pigmentaciones de la piel de los miembros y de la cara de tipo costrosiderósico, así como la característica pigmentación conjuntival triangular, a ambos lados de la córnea.

Durante el período de estado sorprende la notable *esplenomegalia* que, en los casos prolongados, puede ocupar $\frac{3}{4}$ partes de la cavidad abdominal; la *hepatomegalia* es siempre importante, aunque menor que la hipertrofia del bazo; en fin, hay *adenomegalias* superficiales y profundas. Las alteraciones del territorio óseo se traducen por *acentuada osteólisis*, cuya imagen radiográfica traduce un aspecto tubular de la diáfisis con notable adelgazamiento de al cortical (fig. 1). Se han descrito zonas de condensación ósea. En el niño, se agregan trastornos de la motilidad, traducidos por estrabismo, opistótonos y aumento del tono muscular.

Recientemente, Tuchman y colabs. (1956- 1959) han descrito un moderado aumento de la fosfatasa ácida del suero (7 a 14,3 u. Gutman; lo normal: 4 a 5 u. Gutman), empleando como substracto el fenilfosfato disódico, que posee mayor actividad en

la hidrólisis. Esta fosfatasa ácida es diferente de la del eritrocito y de las originadas en el hígado, próstata, bazo y médula ósea. En consecuencia, es un nuevo carácter de la enfermedad de Gaucher que puede ser empleado para el diagnóstico de los



Fig. 1.—Reg. 72. Enfermedad de Gaucher: Mujer de 30 años; radiografía de la mitad inferior del húmero (pieza de autopsia). Osteólisis generalizada que trasforma el hueso en un tubo de paredes delgadas y gran cavidad central.

casos inaparentes o sospechosos, siempre que la fosfatasa ácida no sea notablemente inhibida por el L-tartrato, el formaldehído o el cobre.

CARACTERES HISTOLOGICOS

La *célula de Gaucher*, elemento anatómico característico de la enfermedad, es un reticulocito notablemente modificado por el contenido de querasina, lípido que posee nitrógeno, pero des-

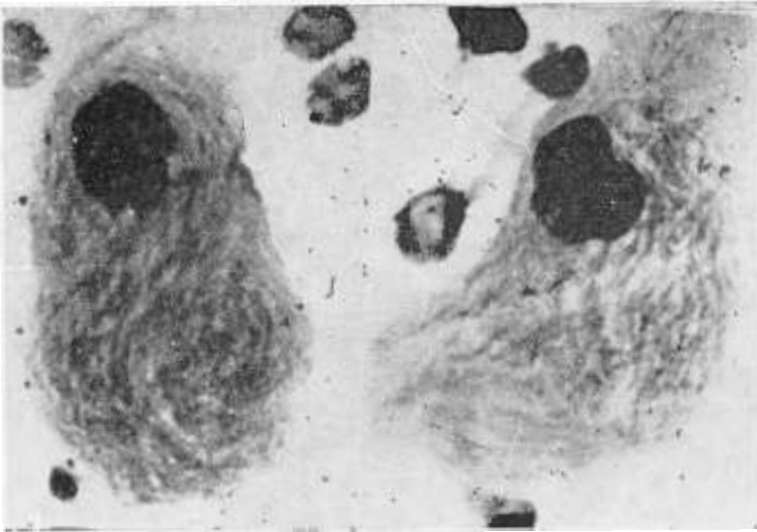


Fig. 2.— La célula de Gaucher, punción esternal. (M. Bessis, "Traité de Cytologie Sanguine", 1954, pág. 538, fig. 385.)

provisto de fósforo. La célula de Gaucher no se colorea directamente por el Sudan, ni por el azul de Nilo; no tiene una morfología fija sino que conviene referirla a sus estados evolutivos. En su *fase inicial*, es un elemento grande, de 20 a 40 μ , poliédrica o redondeada, con amplio citoplasma de aspecto finamente vacuolar. En su fase de estado, de 60 a 80 μ , tiende a alargarse, pues, el citoplasma toma un "aspecto laminar" como si fuera constituido por delicadas laminillas, arqueadas y verticiladas en bulbo de cebolla (fig. 2); éstas limitan espacios ocupados por el

lípidos. En la *fase final*, se asiste a un proceso de desintegración del citoplasma y el lípido se libera. El núcleo puede ser único o doble, pequeño, redondeado, desplazado a la periferia, de cromatina compacta (condición que aumenta con la hipertrofia del citoplasma), terminando por perder el nucléolo; hay mitosis abortivas.

Cuando se examina en su conjunto el material autopsico puede postularse, de acuerdo a la gravedad de las lesiones cito-

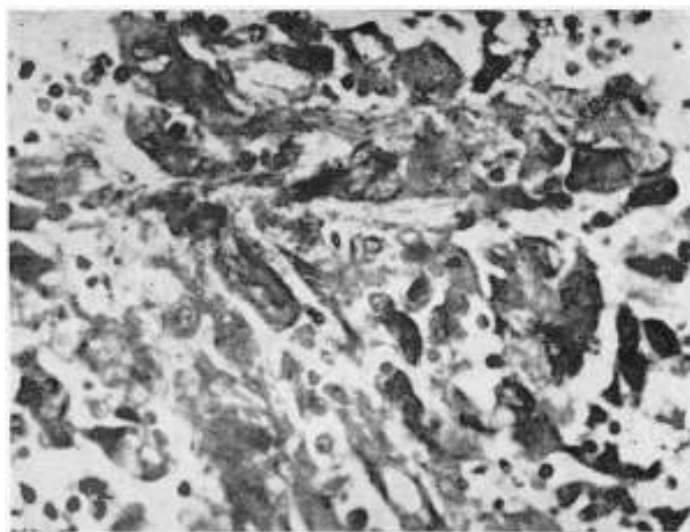


Fig. 3.— Reg. 72. Células de Gaucher de la médula ósea, en vías de desintegración.

plásmicas, que el proceso es más intenso o que se ha iniciado en la médula ósea (fig. 3) y que luego se desarrolla sucesivamente en el bazo, hígado y ganglios linfáticos. De una manera sumaria puede decirse que al final del proceso casi todo el tejido propio de la médula ósea y del bazo ha sido reemplazado por el tejido formado por las células de Gaucher (fig. 4).

En el hígado las alteraciones son diferentes: se encuentra una hepatitis cirrótica acentuada (fig. 5), circunscribiendo territorios de trabéculas hepáticas bien reconocibles entre las cuales aparecen en cantidad más o menos abundante, células de Gaucher que corresponden a la transformación de los elementos retículoendoteliales de los sinusoides.

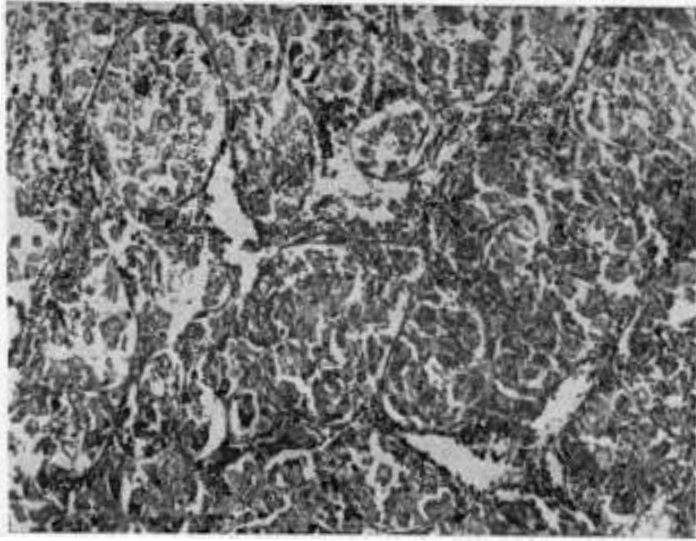


Fig. 4.—Reg. 72. Aspecto topográfico del bazo cuyo tejido ha sido reemplazado por células de Gaucher, las que se agrupan en alvéolos separados por delgados tabiques conjuntivos.

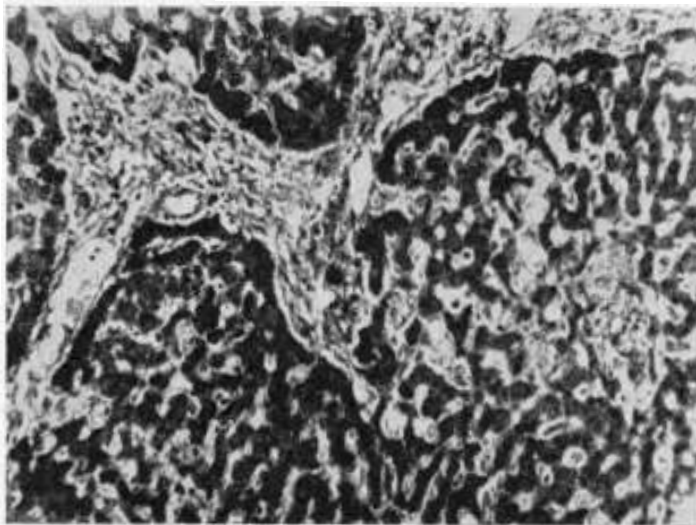


Fig. 5.—Reg. 72. Hepatitis cirrótica; los espacios claros entre las trabéculas hepáticas están ocupados por células de Gaucher.

En los ganglios linfáticos, aunque su arquitectura anatómica se encuentra muy modificada, es aún posible reconocer las zonas cortical y medular; en ambas se encuentran acúmulos más o menos numerosos de células de Gaucher.

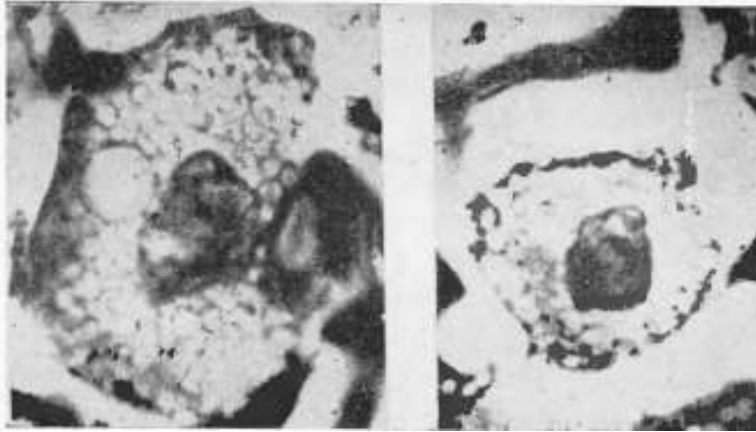


Fig. 6.— La célula de Niemann-Pick: Gran elemento de citoplasma en "panal de abejas" ocupado por esfingomiélinea y colesterol. (M. Bessis, "Traité de Cytologie Sanguine", 1954, pág. 542, fig. 389.)

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

CARACTERES GENERALES

Descrita clínicamente por Niemann (1914), su cuadro histológico fue estudiado por Pick (1927) y por Pick y Bielschowsky (1927).

Es familiar, de probable herencia recesiva; habitualmente se le encuentra en israelitas de la Europa Central; es muy rara en nuestro medio.

Más frecuente en el sexo femenino (5:1); aparece en los primeros meses de la vida.

Es de curso agudo y de terminación fatal.

Como lo hemos señalado, tiene cierto parecido clínico con la forma infantil de la enfermedad de Gaucher. Afecta todos los territorios de tejido reticular y, además, algunos núcleos ganglionares del tejido nervioso central. Es un proceso de extensión difusa y, por consiguiente, no constituye focos de aspecto tumoroides.

Clínicamente el niño presenta una acentuada hepato, espleno y adenomegalia, pigmentaciones de la piel y mucosas, habitual aspecto mongoloide de sus facies y anemia acentuada.

El territorio óseo muestra una osteólisis difusa, pero en algunos casos se advierten zonas de condensación.

Hastrup y colabs., han encontrado elevación de la fosfatasa ácida empleando como substracto el fenilfosfato disódico. En fin, los enfermitos suelen presentar el cuadro de idiocia amaurotica, síndrome que aparece cuando son afectadas las células ganglionares de los núcleos de la base. Este síndrome, que constituye el cuadro principal de la *idiocia amaurotica familiar* (en sus formas infantil, o enfermedad de Tay-Sachs) y juvenil (o enfermedad de Spielmeyer-Vogt), aquí es sólo de valor secundario. El niño fallece en profunda caquexia.

CARACTERES HISTOLOGICOS

La *célula de Niemann-Pick*, elemento típico de la enfermedad, es diferente de la de Gaucher. Es de gran tamaño, debido a su enorme citoplasma en fino "panal de abeja" (fig. 6), con núcleo central más bien grande, redondeado o lobulado. El citoplasma de estas células contiene un lípido anormal, la esfingomielina, acompañado de pequeña cantidad de grasas neutras y de colesterol; la esfingomielina no se encuentra en el suero sanguíneo. El citoplasma no se colorea directamente por el Sudan III, ni por el azul de Nilo, pero después de mordiente por el bicromato aparecen gránulos amarillo-verdosos con el Sudan y en azul intenso con azul de Nilo. La piel, todas las vísceras, glándulas de secreción interna y el encéfalo, son el asiento de grupos más o menos extensos de acúmulos de células de Niemann-Pick; también se les encuentra en la sangre circulante.

REFERENCIAS

- GAUCHER, E.—"De l'épithélioma primitif de la rate". Thèse, Paris, 1882.
HASTRUP, B. and VIDEBAEK, A.—"Acid" phosphatase in Niemann-Pick's disease and therapeutic experiment with cortisone. "Acta Med. Scand.", 149: 287; 1954.
NIEMANN, A.—Ein unbekanntes Krankheitsbild. "Jahrb. f. Kinderh.", 79: 1; 1914.

- PICK, L.—Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. "Med. Klin.", 23: 1483; 1927.
- PICK, L. und BIELSCHOWSKY, M.—Über lipoidzellige Splenomegalie (Typus Niemann-Pick) und amaurotische Idiotie. "Klin. Wochenschr.", 6: 1631; 1827.
- THANNHAUSER, S. J.—"Lipidoses: diseases of the cellular lipid metabolism". 1 vol., ed. Oxford University Press, 1940.
- TUCHMAN, L. R.; SUNA, H. and CARR, J. J.—Elevation of serum acid phosphatase in Gaucher's disease. "J. Mt. Sinai Hosp.", 23: 227; 1956.
- TUCHMAN, L. R.; GOLDSTEIN, G. and CLYMAN, M.—Studies on the nature of increased serum acid phosphatase in Gaucher's disease. "The Am. J. Med.", 27: 959; 1959.