

**Enfermedad de Depósito****como causa de Hepato Esplenomegalia y Pancitopenia****Deposit disease as a cause of Hepato Splenomegaly and Pancytopenia****\*Dr. Marbyn Ledezma****\*\*Dra. Roxana Martínez****\*\*\*Dra. Claudia Contreras \*\*\*\*Dr. Oscar Zúñiga \*\*\*\*\*Dra. Ruth Banegas****\*Residente de Pediatría 2do. Año \*\*Pediatra Hemato Oncóloga HMCR****\*\*\*Patóloga HLMV \*\*\*\*Pediatra Endocrinólogo HMCR \*\*\*\*\*Gastropediatra HMCR****Correspondencia: [dr.marbyn@yahoo.es](mailto:dr.marbyn@yahoo.es)****Resumen:**

Las enfermedades de depósito son un grupo raro de trastornos del metabolismo en los que no pensamos con frecuencia en los niños. Son enfermedades autosómicas recesivas, que afectan a los lisosomas, y se caracteriza por la acumulación de lipopolisacáridos y lípidos en los lisosomas. Algunos signos físicos, como el desarrollo esquelético anormal, características faciales grotescas, y movimiento articular restringido, pueden estar presentes desde el nacimiento. Hay también organomegalia, particularmente en hígado, bazo y aun en válvulas cardíacas. Pueden actuar como simuladores de enfermedades más comunes y pueden diagnosticarse erróneamente. El Objetivo de esta publicación es presentar el caso de una paciente de dos años de edad con dismorfismo que se interpretó inicialmente como hipotiroidismo, pero que unos meses después desarrolló hepatoesplenomegalia y bicitopenia, en la que finalmente se llegó al diagnóstico de enfermedad de depósito por

biopsia hepática. Se discuten las diferentes posibilidades diagnósticas, tratamiento y pronóstico.

**Palabras claves:** enfermedad de depósito, Mucopolidosis.

**Abstract:**

the storage diseases are a group of rare disorders of metabolism in which we don't think frequently in children. These diseases can simulate more common diseases and can conduce to misdiagnosis. Objective: To present a case of a patient two years old with dysmorphism, that was originally interpreted as hypothyroidism, but that a few months later developed hepatosplenomegaly and bicytopenia, which finally led us to the diagnosis of a storage disease by liver biopsy. We discuss the different diagnostic possibilities, treatment and prognosis.

**Key words:** storage disease, Mucopolidosis

**Introducción:**

Las enfermedades de depósito son un grupo heterogéneo de aproximadamente cincuenta enfermedades, muchas de las cuales tienen su primera manifestación en la niñez. En conjunto, con una incidencia de 1 en 7000 a 8000 nacidos vivos<sup>(4)</sup>. Por ello es probable que un pediatra se tropiece con una de ellas a lo largo de su práctica clínica, lo que hace más difícil el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son variables. Debe pensarse en este diagnóstico en niños con retraso del desarrollo, hipotonía, visceromegalia, anomalías esqueléticas y aspecto tosco de la cara, entre otros.

Es frecuente que el diagnóstico se haga tardíamente, o no se haga, dadas las limitaciones en nuestro medio, y puede confundirse fácilmente con otras enfermedades más frecuentes, como las neoplásicas y el hipotiroidismo, tal como sucede en el caso que presentamos a continuación.

### **Caso Clínico:**

Paciente femenina de dos años de edad, referida a la consulta de Endocrinología por retraso del crecimiento y desarrollo, pobre ganancia de peso y talla, con características físicas que sugieren hipotiroidismo: fontanelas amplias persistentes, macroglosia, dentición retardada, hernia umbilical, hipotonía, pero que adicionalmente presenta hepatoesplenomegalia. No hay antecedentes familiares relevantes.

La Paciente con peso y talla muy por debajo de lo normal con un peso de 9 kilogramos y con una talla de 78 cm (ambas medidas por debajo del percentil 3 de las curvas de crecimiento), presentando además importante hepatomegalia de 8 cm BRC y esplenomegalia de 6 cm BRCI (Imagen No. 1), facies toscas, poco expresivas, con llanto grave desde el primer año de edad. Además es notable la hiperplasia gingival, y la ausencia de la mayoría de sus piezas dentales que a su edad ya deberían estar presentes (Imagen No. 2) y la presencia de adenopatías cervicales bilaterales de un tamaño entre los 0.3 y

0.5 cm. En cuanto al neurodesarrollo también se observa un notable retraso, ya que presenta el desarrollo de un niño de 15 meses de edad.

### Imagen No. 1: HepatoEsplenomegalia



### Imagen No. 2: Hiperplasia Gingival



En la consulta de Endocrinología la paciente es evaluada con sospecha diagnóstica de hipotiroidismo. En las evaluaciones realizadas entre el 7 y 27 de febrero, se encontró cuentas leucocitarias normales, con hemoglobina entre 5.1 g/dl y 8.7 g/dl, y cuentas plaquetarias entre 36,000 y 162,000 x mmc. Las químicas sanguíneas mostraron glucosa normal, pero Colesterol en 282 mg/dl, Triglicéridos en 448 mg/dl, Transaminasas, creatinina y electrolitos en límites normales.

En cuanto a las pruebas de función tiroidea, con valores de: T3: 186 (normal de 105 a 269), T4: 14.5 (normal de 7.3 a 15) y TSH: 3.4 (normal de 0.6 a 6.3). Como las pruebas tiroideas se encontraron en límites normales, y en febrero se le encontró además con hepatoesplenomegalia, anemia y plaquetopenia con cuentas leucocitarias normales, es enviada para su evaluación en el Servicio de Hemato-Oncología, para investigar la posibilidad de leucemia, u otra neoplasia infiltrando médula ósea.

Se transfunde a la paciente con glóbulos rojos empacados y plaquetas para prepararla adecuadamente para el procedimiento. Se realizó médula ósea, que para nuestra sorpresa resultó completamente normal. No encontramos células ajenas a la médula, ni blastos leucémicos, ni sustitución grasa de la médula. Se consideró el hiperesplenismo como causa de la bicitopenia, pero no nos fue posible determinar la causa de la esplenomegalia. Se solicitó igualmente una serie ósea metastásica buscando datos de neoplasia o cambios óseos que sugirieran alguna enfermedad metabólica la cual fue completamente normal.

En busca de un diagnóstico que justificara el aspecto clínico de la paciente, y la condición hematológica, solicitamos al Servicio de Gastroenterología la realización de una biopsia hepática por punción. Teníamos ya en ese momento la sospecha diagnóstica de enfermedad de depósito. Esta se llevó a cabo el día 22 de marzo del 2012.

Biopsia hepática: Patología reporta haber recibido tres cilindros de tejido de 1 x 0.1 respectivamente, color pardo, blandos. Microscópicamente se describe parénquima hepático con pérdida de la arquitectura habitual debido a la

presencia de granulomas no necrotizantes con presencia de células gigantes multinucleadas con citoplasma abundante y espumoso. Los hepatocitos muestran degeneración balonizante con citoplasma espumoso, ligera esteatosis, colestasis intracelular escasa, el resto de los hepatocitos muestra agrandamiento nuclear y binucleación. No se observan espacios porta. No se identifican células neoplásicas. Granulomatosis no necrotizante compatible con enfermedad de tipo metabólica.

### **Discusión:**

Las enfermedades de depósito lisosomal (lisosomosis) son un grupo heterogéneo de aproximadamente 50 enfermedades, cada una de ellas extremadamente rara, de modo que en conjunto tienen una incidencia de 1 en 7000 a 8000 nacidos vivos<sup>(4)</sup>.

Los lisosomas son pequeñas organelas situadas en el citoplasma celular de todas las células, incluidas leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Estas contienen enzimas hidrolíticas que deben degradar macromoléculas producidas en el catabolismo celular. Debido a la enfermedad, hay una continua captación por el lisosoma de material no metabolizado, Esto provoca que el lisosoma se hipertrofie, se altere la función de la célula y finalmente puede llevar a la muerte celular.

Cada una de las enfermedades de depósito tiene diferentes signos y síntomas que reflejan el patrón de distribución de los productos naturales que no se

degradaron a causa de la deficiencia enzimática. También la severidad de los síntomas dependerá del grado de actividad enzimática residual. Cuánto menos actividad haya, más temprano iniciarán los síntomas.

En cuanto a la genética diremos que en general todas son autosómicas recesivas salvo dos excepciones: la enfermedad de Hunter y la de Fabry, que son ligadas al cromosoma X.<sup>(4)</sup>

En su patogénesis las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo de enfermedades en las que se encuentran defectos en múltiples niveles de la síntesis y degradación de las hidrolasas lisosomales: alteraciones de la síntesis y plegamiento, defectos de la activación, defectos en los sustratos y defectos en las proteínas de membrana.

Las enfermedades de depósito se clasifican según el material que se deposita:

1. Esfingolipidosis (Esfingolipidosis, Enfermedad de Gaucher Niemann Pick, Farber, Fabry, Sandhoff, Tay Sachs, leuco distrofia meta cromática)<sup>(5)</sup>
2. Mucopolisacaridosis ( Síndrome de Hurler, Schele, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteaus Lammy, Sly)<sup>(2,4)</sup>
3. Enfermedad por depósito de glucógeno (Pompe)
4. Glucoproteínosis ( Manosidosis, Fucosidosis, sialidosis, aspartilglucosaminuria, Schindler)
5. Defectos de múltiples enzimas (Deficiencia múltiple de sulfatasa, galactosialidosis, mucopolisacaridosis I, II, III y IV)
6. Defectos de transporte lisosomal (Cistinosis, enfermedad por depósito de ácido siálico)

7. Defectos de proteínas lisosomales (Enfermedad de Danon, Deficiencia de hialuronidasa)

8. Otras lipidosis (Nieman Pick C, enfermedad de Wolman y lipofucinosis neuronal ceroid)

Llegar a un diagnóstico específico en esta amplia gama de enfermedades no es fácil. En realidad la clínica de estas enfermedades se superpone, y diferentes deficiencias enzimáticas pueden llevar a cuadros clínicos muy similares. Por otra parte los hallazgos morfológicos no suelen ser específicos y un diagnóstico definitivo puede requerir de la cuantificación de las enzimas deficientes, lo cual no es una prueba de rutina en los laboratorios y quizá requiera el envío de muestras a centros especializados.

La caracterización clínica de la enfermedad entonces es un instrumento de gran utilidad para orientar el diagnóstico y las pruebas a realizar.

La edad de aparición de los signos y síntomas en las diferentes enfermedades se detalla en la tabla número 1.

De los síntomas descritos, nuestra paciente tiene: retardo del desarrollo, hepatoesplenomegalia que se desarrolló en el segundo año de vida, ronquera, linfadenopatías. Hiperplasia gingival, Además tiene plaquetopenia y anemia. No tiene anormalidades esqueléticas, laxitud articular, ni rigidez, no tiene opacidad corneal, tampoco tiene crisis convulsivas.

Como puede verse en la tabla, hay varias enfermedades que se superponen a esta sintomatología: Niemann Pick, Farber, Hurler, Mucopolisidosis tipo II, Gaucher tipo I.



Si nos guiamos por el algoritmo diagnóstico que aparece en la tabla número 2, veremos que nuestra paciente tiene dismorfismo facial (ver fotografías) que no fue evidente al nacer, sino más adelante, lo que nos orientaría a una mucopolidosis tipo I o a una sialidosis.

Sin embargo, para fortuna nuestra, el diagnóstico pudo establecerse con la biopsia hepática, ya que la presencia de granulomas no necrotizantes son muy sugestivos de mucopolidosis y de enfermedad de Farber.

Se llamó *Mucopolidosis* a las enfermedades debido a su similar presentación clínica de las mucopolisacaridosis y la esfingolipidosis, aunque en realidad son grupos de enfermedad distintas. Ahora que se pueden caracterizar mejor bioquímicamente, tenemos que las mucopolidosis, que se clasificaron antes como I, II, III y IV, en realidad no son la misma enfermedad.<sup>(4)</sup>

La Mucopolidosis tipo I o sialidosis, es ahora una glicoproteinosis, y la mucopolidosis tipo IV es en realidad una gangliosidosis.

Las Mucopolidosis II y III se deben a una deficiencia enzimática de la N - acetil glucosamina<sup>(3,4)</sup>

1 - fosfotransferasa.

La enfermedad es evidente en los primeros años de vida, y hay un deterioro progresivo de la movilidad de la articulación, y llegan a desarrollar mano en garra. Hay leve displasia esquelética, talla baja, rostro un poco tosco, opacidad corneal, y puede haber leve retraso mental o no haberlo. Hay típicas anomalías en las manos, con acortamiento de los metacarpianos y dedos en cono, hipertrofia gingival y puede haber hirsutismo. El abdomen puede ser

protuberante, con hernia inguinal o umbilical, hepatomegalia moderada. Raramente presentan convulsiones, pero puede haber dislocación congénita de las caderas, hipertrofia del ventrículo izquierdo y pueden tener anomalías valvulares.

Se desarrollan granulomas en el parénquima pulmonar, el hígado, y se acumulan lípidos dentro de los hepatocitos. Hay alteraciones renales, con vacuización de la capa visceral de los glomérulos, túbulos proximales y presencia de histiocitos espumosos en el intersticio.

En cuanto al desarrollo neurológico, hay mayor afectación de las habilidades motoras, mucho más evidentes que los déficit cognitivos. Hay acumulo de histiocitos espumosos en tejido linfático y esplénico, como también en la lengua, por ello la esplenomegalia y la macroglosia.

La *enfermedad de Farber* es una enfermedad de depósito de lípidos, caracterizada por la deficiencia de ceraminidasa y acumulación de ceramida en los lisosomas de las células, sobre todo en articulaciones, hígado, pulmón y sistema nervioso. Por ello, se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos, artritis y compromiso laríngeo con ronquera.

Los niños con la forma clásica de la enfermedad de Farber desarrollan los síntomas neurológicos en las primeras semanas de vida. Estos síntomas pueden incluir retraso mental, dificultad para tragar, vómitos, artritis, contracturas articulares por acortamiento crónico de músculos y tendones alrededor de las articulaciones, ronquera y xantemas. La causa de muerte es

enfermedad pulmonar. Puede haber también hepatoesplenomegalia, que puede

aparecer poco después del nacimiento. Tienen tendencia a hacer granulomas en distintos tejidos.

No existe tratamiento específico para la enfermedad de Farber. Los trasplantes de médula ósea pueden mejorar los granulomas, pero no otros síntomas de la enfermedad.

No existe actualmente una cura para la mucopolisidosis. Generalmente las terapias están dirigidas hacia el tratamiento de los síntomas y la provisión de atención de apoyo para el niño.

La fisioterapia y la terapia ocupacional pueden ayudar a los niños con retrasos motores. Las investigaciones actualmente están dirigidas a la búsqueda de terapia génica, pero aun se ensayan modelos animales, sobre todo con la mosca de la fruta. No se espera una solución en el mediano plazo.

### **Bibliografía:**

1) Proc. NatL Acad. Sci. USA Vol. 79, pp. 7420-7424, December 1982.

2 N. K. HONEY\*, O. T. MUELLER\*, L. E. LITTLE. A. L. MILLERT AND T.B. SHOWS\* Genetics, Mucopolisidosis III is genetically heterogeneous Pseudo -

Hurler polydystrophy/somatic cell genetics/complementation analysis). \*Roswell Park Memorial Institute, New York State Department of Health, Buffalo, New York 14263; and Department of Neurosciences, School of Medicine.

3) . KUMA TS, SCOTT JX, et al. Images in Medicine. Mucopolidosis II. Kuma TS, Scott JX, et al. Department of Child Health, Christian Medical College, Vellore, India. PubMed ID, Journal of Postgrad Med 2005; 51:232-33

4) MARQUEZ WILLIAN P .MARQUEZ ADRIANA . CCAP Año 4, Módulo 3. Enfermedades de depósito lisosomal.

5) National Institute of Neurological disorders and Stroke. Enfermedades por almacenamiento de lípidos.

**Tabla Número 1.**

**Tabla.** Relación de la edad de iniciación y los signos en lisosomosis

	Edad de iniciación	Signos
Primer año	Enfermedad de Niemann-Pick tipo A	Retardo en el desarrollo, hepatoesplenomegalia
	Enfermedad de Gaucher tipo 2	Falta de medro, hepatoesplenomegalia, signos de tallo cerebral
	Enfermedad de Farber	Ronquera, vómito, edema articular, linfadenopatía
	Gangliosidosis C <sub>M</sub> tipo 1	Retardo en el desarrollo, sobresalto notorio, hepatoesplenomegalia
	Enfermedad de Hurler	Facies tosca, rigidez articular
	Enfermedad de Hunter	
	Enfermedad de Sanfilippo	Facies tosca, rigidez articular, retardo mental grave
	Mucopolipidosis II	Facies arrugada desde el nacimiento, hiperplasia gingival, rigidez articular
	Mucopolipidosis IV	Retardo en el desarrollo, opacidad corneal
Segundo año	Enfermedad de Niemann-Pick tipo B	Hepatoesplenomegalia
	Gangliosidosis C <sub>M</sub> tipo 2	Retardo en el desarrollo, sobresalto notorio
	Enfermedad de Morquio	Enanismo, anomalías esqueléticas, laxitud articular
	Síndrome de Maroteaux-Lamy	Facies tosca, rigidez articular, opacidad corneal
	Mucopolipidosis III	Rigidez de manos y hombros
	Lipofuscinosis neuronal ceroid tipo infantil tardío	Crisis mioclónicas, disminución visual, retardo mental
Niñez	Enfermedad de Niemann-Pick (forma neuropática crónica)	Tetraparesia, retardo mental, hepatomegalia
	Enfermedad de Gaucher tipo 1	Esplenomegalia, anemia, trombocitopenia
	Lipofuscinosis neuronal ceroid tipo juvenil	Ceguera, convulsiones, retardo mental
Adolescencia	Enfermedad de Gaucher tipo 3	Esplenomegalia, crisis mioclónicas
	Galactosialidosis	Opacidad corneal, facies tosca, convulsiones, mancha retiniana rojo cereza

Fuente: elaborada con base en: Kolodny EH, Charria-Ortiz G. Storage diseases of the reticuloendothelial system. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. *Nathan and Orkin's Hematology of infancy and childhood*. 6ª ed. EUA: WB Saunders; 2003: 1403.

**Tabla Número 2**

**Algoritmo de Diagnóstico y Pronóstico de Enfermedades de Depósito**

