

Histiocitosis hereditarias y esporádicas

G. Chalès
P. Guggenbuhl
B. Cador-Rousseau
B. Grosbois

Resumen. – La enfermedad de Gaucher es una afección autosómica recesiva debida al déficit de una enzima lisosómica (la betaglucocerebrosidasa), que se caracteriza por presentar depósitos de glucosilceramida en las células hepáticas (hepatomegalia), esplénicas (esplenomegalia) y en la médula ósea (destrucción ósea, anomalías hematológicas, manifestaciones articulares); aparece de forma asociada a anomalías bioquímicas (aumento de la enzima convertidora de angiotensina, de las fosfatasas ácidas tartrato-resistentes y de la quitotriosidasa). Las alteraciones neurológicas agudas o crónicas (tipos 2 y 3) sólo aparecen en el 5% de los pacientes afectados por la enfermedad de Gaucher, y son menos frecuentes que las formas no neurológicas (tipo 1). Hoy en día se dispone de tratamiento mediante la reposición de la enzima. La enfermedad de Fabry es una afección metabólica hereditaria causada por el déficit de α -galactosidasa. Los signos y los síntomas se deben a la presencia de depósitos lipídicos en las membranas celulares. La enfermedad suele comenzar en la infancia y en la adolescencia, y en un primer momento se presenta bajo la forma de crisis dolorosas recidivantes, angioqueratomas y distrofia corneal. Más tarde, a los cuarenta o cincuenta años, aparecen alteraciones digestivas, cardíacas, renales y neurológicas. La enfermedad de Farber (o lipogranulomatosis) es una afección progresiva y poco frecuente de la infancia, de carácter autosómico recesivo, que se acompaña de voz ronca, articulaciones inflamadas y dolorosas, nódulos subcutáneos e insuficiencia respiratoria. Esta enfermedad se debe al déficit de ceramidasa ácida lisosomal, que produce la acumulación de ceramida en los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos y la piel. En la actualidad, las enfermedades de Niemann-Pick se clasifican en dos categorías: las debidas al déficit primitivo de esfingomielinasa ácida (tipos A y B) y la causada por el déficit de una proteína que regula el transporte intracelular de colesterol LDL (tipo C). Estas tres afecciones presentan como características comunes el infiltrado de células espumosas y la organomegalia, mientras que la alteración neurológica grave sólo aparece en los tipos A y C. La enfermedad de Chester-Erdheim es una forma excepcional de xantogranulomatosis que pertenece al grupo de las histiocitosis. Se han descrito manifestaciones cardíacas y pulmonares debidas a la liberación de colesterol a partir de las células espumosas, xantomas planos de los párpados, pielonefritis lipogranulomatosa crónica, así como afectación de la mama y de los músculos. También aparecen dolores óseos moderados, y las anomalías radiológicas son características. La reticulohistiocitosis multicéntrica es una enfermedad sistémica poco frecuente, de etiología desconocida, que se caracteriza por presentar poliartritis simétrica destructiva y múltiples lesiones cutaneomucosas. Esta alteración puede integrarse en un síndrome paraneoplásico y asociarse a enfermedades autoinmunitarias.

© 2005 Elsevier SAS, París. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Histiocitosis; Enfermedad de Gaucher; Enfermedad de Fabry; Enfermedad de Farber; Enfermedades de Niemann-Pick; Enfermedad de Chester-Erdheim; Reticulocitosis multicéntrica

Introducción

Las histiocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se definen por la presencia anormal en

los tejidos de macrófagos celulares o células dendríticas que poseen ciertas características comunes (son células no cohesivas, de núcleo reniforme, citoplasma abundante y cromatina diferenciada). La fisiopatología es bastante polimorfa y variable según la afección. En algunas de ellas, los histiocitos son macrófagos que a menudo ejercen su función de fagocitar sustancias biológicas producidas o no eliminadas en el curso de errores innatos del metabolismo (enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, enfermedades de Niemann-Pick). En otros casos, la presencia de estas células no parece corresponder a una función determinada

G. Chalès (Professeur des Universités-praticien hospitalier)
Adresse e-mail: gerard.chales@chu-rennes.fr
P. Guggenbuhl (Praticien hospitalier).
Service de rhumatologie, Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, BP 90347, 35203 Rennes cedex 2, France.
B. Cador-Rousseau (Chef de clinique-assistant).
B. Grosbois (Professeur des Universités-praticien hospitalier).
Département de médecine interne, Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, BP 90347, 35203 Rennes cedex 2, France.

(histiocitosis primitivas idiopáticas), como es el caso de la enfermedad de Erdheim-Chester.

Histiocitosis de carácter hereditario (dislipidosis)

ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher es la alteración hereditaria más frecuente del metabolismo de los glicolípidos. Se trata de una enfermedad genética autosómica recesiva debida al déficit de una enzima lisosómica, la b-glucocerebrosidasa (Fig. 1). Esto produce la acumulación anómala de glucosilceramida principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. Las manifestaciones clínicas son sobre todo hepatoesplénicas y óseas; a menudo, las manifestaciones osteoarticulares resultan muy características, tanto que llegan a constituir las causas principales de morbilidad e invalidez.

■ **Epidemiología**

La incidencia de la enfermedad de Gaucher es difícil de calcular, ya que su presentación clínica es muy heterogénea y abarca todas las posibles formas intermedias entre las totalmente asintomáticas y las muy graves. En la población general, la incidencia oscila entre 1/30.000 y 1/50.000, mientras que en los judíos askenazíes es de 1/850 [66]. El registro mundial de la enfermedad de Gaucher publicado en el año 2000 agrupa a 1.698 pacientes [16].

■ **Patogenia**

El déficit de actividad de la b-glucocerebrosidasa (Fig. 1), enzima que permite hidrolizar la glucosilceramida en ceramida y glucosa, determina la acumulación celular de glucosilceramida [47], que proviene de la degradación de la membrana celular de los hematíes o de los leucocitos, y en el sistema nervioso central de la degradación de los gangliósidos de las membranas. La glucosilceramida se acumula en los lisosomas de los macrófagos, y les da el

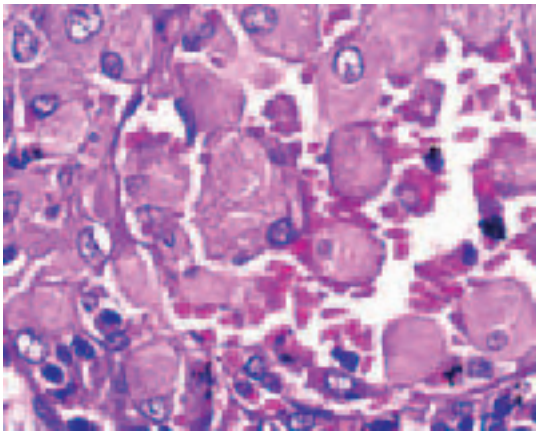


Figura 2 Enfermedad de Gaucher. Células de Gaucher con nucléolo excentrico y citoplasma estriado.

aspecto característico de las células de Gaucher (Fig. 2). En contadas ocasiones, se observa el déficit de un cofactor de la b-glucocerebrosidasa, la saposina [31]. Las lesiones óseas y viscerales pueden deberse [66] a compresiones vasculares locales o la activación de los macrófagos, debido a la elevada producción de citocinas. La síntesis aumentada de catabolitos tóxicos de la glucosilceramida justificaría la afectación neurológica y la disminución de la apoptosis [75].

■ **Genética**

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva. El gen de la b-glucocerebrosidasa se localiza en 1q21. Las cinco mutaciones más frecuentes son N370S, 84GG, L444P, IVS2 y Rec (recombinación entre el gen y el pseudogen).

Distintos fenotipos

El tipo 1 corresponde a la mayoría de los pacientes (94%) adultos, por lo general judíos askenazíes. Su expresión clínica es muy heterogénea, desde formas casi asintomáticas hasta manifestaciones viscerales graves, incapacitantes, y a veces mortales, sin otra afectación neurológica que los síndromes parkinsonianos descritos hace poco.

El tipo 2 afecta a menos del 1% de los enfermos. Se trata de la forma más grave y menos común, que se inicia antes de los 6 meses y presenta afectación respiratoria, hepatoesplenomegalia y síndrome neurológico grave y precoz (hipertonía axial, trismus, estrabismo y convulsiones). Los tratamientos son ineficaces y la muerte suele sobrevenir antes de los dos años.

El tipo 3 afecta al 5% de los pacientes, y se caracteriza por presentar afectación neurológica menos grave que en el tipo 2 y de aparición más tardía. Se divide en tres subtipos [66].

Relaciones entre el fenotipo y el genotipo

Existe relación entre las distintas mutaciones conocidas del gen de la b-glucocerebrosidasa y la expresión fenotípica de la enfermedad. La presencia del alelo N370S excluye la afectación neurológica, aparte de los síndromes parkinsonianos. Al contrario, la presencia de L444P/L444P y D409H/D409H se asocia fuertemente con el desarrollo de una forma neurológica a lo largo de la vida. Los enfermos portadores de L444P/L444P presentan grados variables de afectación visceral, pero nunca desarrollan calcificaciones valvulares cardíacas, cataratas ni hidrocefalia, que sí aparecen asociadas al genotipo D409H/D409H. El

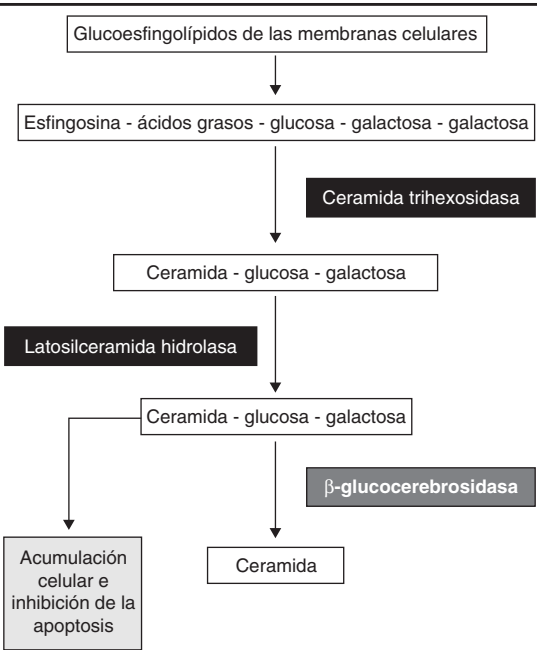


Figura 1 Vía metabólica de la β-galactosidasa.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9264073>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9264073>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)