

J. Parada Yáñez, M. Blanco Docanto,
R. Reparaz Vidal, M. Gallego Pastoriza,
M. Fontaña Martínez, I. Gómez Pérez,
A. Vázquez de la Cruz

An Esp Pediatr 1996;45:428-430.

Introducción

La enfermedad de Wolman es una alteración congénita del metabolismo de los lípidos que se trasmite de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por el acúmulo de ésteres de colesterol y triglicéridos en la mayoría de los órganos y tejidos, debido a un déficit de la actividad de la lipasa ácida lisosomal.

Fue descrita por primera vez por Abramov, Schorr y Wolman en 1956. Estudios posteriores han ampliado su conocimiento, demostrándose en 1969 el defecto enzimático de la lipasa ácida lisosomal. Existe una importante heterogeneidad clínica entre los pacientes con este déficit enzimático que va desde la forma más grave, en que la mayoría de los pacientes fallecen durante el primer año de vida (enfermedad de Wolman), a una forma relativamente benigna de enfermedad de depósito de ésteres de colesterol (CESD), la cual ha sido identificada en la edad adulta.

El inicio clínico de la enfermedad de Wolman tiene lugar durante las primeras semanas de vida, presentando alteraciones gastrointestinales, desnutrición progresiva, hepatoesplenomegalia, esteatorrea con calcificaciones y aumento de tamaño de ambas suprarrenales, dato este último muy característico.

No existe un tratamiento específico y el rápido desarrollo clínico ha hecho ineficaz cualquier tipo de manejo dietético. La muerte se produce invariablemente a lo largo del primer año de vida.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de raza gitana que ingresó en nuestro hospital a las 10 horas de vida por bajo peso y parto extramuros.

Historia obstétrica: es el primer embarazo de una madre de 15 años de raza gitana sin patología aparente y padre desconocido. Embarazo bien tolerado y no controlado. Parto extramuros a las 37 semanas de gestación.

Exploración física al ingreso dentro de la normalidad, excepto hipotermia (T^a 34,7 rectal). Somatometría: Peso, 2.030 g (p10); Talla, 46 cm (p25); Perímetro cefálico, 31 cm (p10).

A partir de las 72 horas de vida presenta hipotonía, distensión abdominal y escasa actividad espontánea. Se interpreta como sepsis clínica y se instaura tratamiento antibiótico y dieta absoluta durante 48 horas, apreciándose discreta mejoría. Se rein-

Enfermedad de Wolman: A propósito de un caso



Figura 1. Calcificación suprarrenal bilateral.

troduce alimentación oral con tolerancia inconstante. A partir del 7º día de vida la intolerancia digestiva es más notable con mala progresión ponderal y hepatoesplenomegalia progresiva. Se inicia alimentación parenteral. Los datos analíticos hasta este momento fueron normales y los cultivos realizados incluyendo el del líquido cefalorraquídeo fueron negativos. La radiografía de abdomen realizada a las 72 horas de vida presentaba calcificación suprarrenal bilateral (Fig. 1). La evolución fue tórpida presentando cuadros de diarrea con esteatorrea, vómitos, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia y desnutrición progresiva.

A los 30 días de vida persistía la clínica descrita y entre los datos de laboratorio destacaba:

- Hemoglobina: 9,3 g/dl. Colesterol: 198 mg/dl; Triglicéridos: 178 mg/dl. AST: 49 U/L; ALT: 8 U/L; GGT: 75 U/L; Fosfatasa alcalina: 420 U/L. Glucemia, Calcemia y fosforemia: Normal.

- Grasa en heces: positiva
- Estudio hormonal suprarrenal: normal.
- Frotis periférico: vacuolización del 28% de los linfocitos, presentando en la serie eritroide anisocitosis y acantocitos.

- Estudio histológico de médula ósea: escasa celularidad hematopoyética. Vacuolas finas en los linfocitos en número de 1 a 3 en el citoplasma y menos frecuentes en el núcleo. Vacuolización ocasional de los neutrófilos. Los monocitos y los histiocitos presentaban vacuolas muy numerosas y de distinto tamaño dándole aspecto de células espumosas.

Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Juan Canalejo.
Correspondencia: Julia Mª Parada Yáñez. C/ Curtis nº 4, 2º E. La Coruña 15009.
Recibido: Noviembre 1995
Aceptado: Marzo 1996

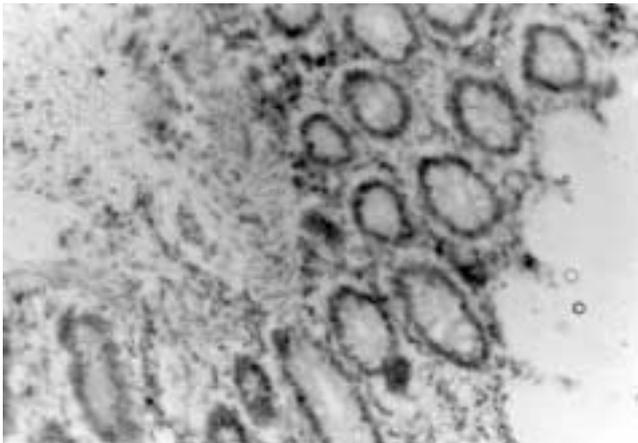


Figura 2. Depósitos oil-red positivos en mucosa intestinal.

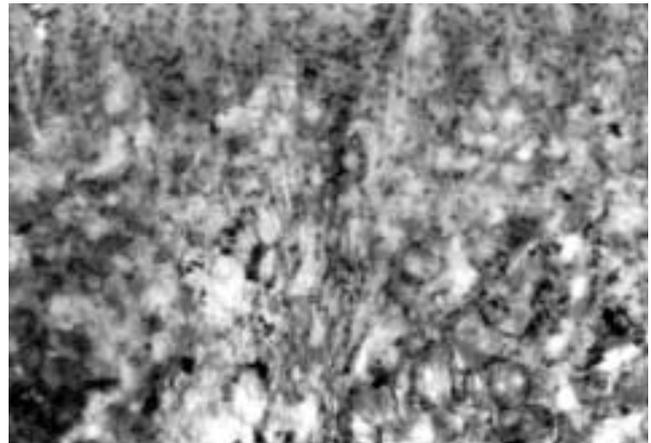


Figura 3. Depósitos oil-red positivos en glándulas suprarrenales.

El análisis enzimático de lipasa ácida lisosomal en cultivo de fibroblatos confirmó el diagnóstico al encontrar una actividad disminuida a un 5% del control procesado paralelamente.

A los 72 días de vida, en estado caquético se produjo el éxitus. En el estudio anatomopatológico se evidenció depósito sudanófilo y oil-red positivo en hígado, bazo, tejido pulmonar, lámina propia de la mucosa intestinal (Fig. 2), submucosa lingual, suprarrenales (Fig. 3) y tejido testicular. En el estudio de microscopía electrónica del tejido hepático se observan abundantísimas vacuolas grasas en los hepatocitos. El sistema nervioso central no resultó afectado.

Discusión

La enfermedad de Wolman (WD) fue descrita por primera vez en 1956 por Abramov, Schorr y Wolman al objetivar en un lactante acúmulos de ésteres de colesterol y triglicéridos en hígado, bazo, glándulas suprarrenales y ganglios linfáticos junto con calcificaciones adrenales⁽¹⁾. En 1969 Patrick y Lake demostraron que este acúmulo era secundario al déficit de actividad de lipasa ácida lisosomal^(2,3), que es la enzima responsable de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y triglicéridos al pasar de sangre periférica a la célula particularmente cuando éstos forman lipoproteínas de baja densidad.

El depósito intrahepático de lípidos comienza durante la vida fetal^(4,5) y la infiltración de la mucosa intestinal, más intensa en el intestino proximal, es sin duda la causa del síndrome de malabsorción en la enfermedad de Wolman. Las calcificaciones suprarrenales serían debidas a un proceso de involución del córtex fetal⁽⁴⁾.

La deficiencia de esta enzima se transmite genéticamente de forma autosómica recesiva y su locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10⁽⁶⁾. Esta anomalía tiene dos expresiones fenotípicas que representan variantes alélicas del mismo locus genético: la enfermedad de Wolman (WD) y la enfermedad de depósitos de ésteres de colesterol (CDS). Existen además formas intermedias⁽⁷⁾.

Desde su primera descripción y hasta 1993 se han publica-

do 125 pacientes con niveles bajos de lipasa ácida lisosomal de los cuales 65 corresponden a WD, 49 a CDS y 11 a sus variantes intermedias⁽⁷⁾.

Clínicamente la enfermedad de Wolman se presenta durante las primeras semanas de vida, aunque excepcionalmente puede iniciarse al nacimiento. Los síntomas son similares en todos los casos⁽⁷⁾. Nuestro paciente debuta clínicamente al tercer día de vida con distensión abdominal, hipotonía y escasa actividad espontánea, posteriormente presenta hepatoesplenomegalia, vómitos y diarrea rebelde a todo tipo de tratamiento, conduciendo finalmente a un síndrome de malabsorción que es el responsable de muchos de los signos y síntomas clínicos, lo que determinaría un estado de caquexia progresiva que produjo la muerte a los 72 días de vida.

Las calcificaciones suprarrenales bilaterales y el aumento homogéneo de su tamaño, datos encontrados en la radiografía de abdomen realizada a nuestro paciente a las 72 horas de vida, son claves para el diagnóstico, hasta el punto que muchos autores las consideran patognomónicas^(7,8). Calcificaciones suprarrenales similares, aunque raras y de localización unilateral, pueden observarse en otras patologías, como en la enfermedad de Addison, neuroblastoma, ganglioneuroma, tumores adrenales, tuberculosis, carcinoma y feocromocitoma^(7,8). No obstante es necesario señalar que no siempre aparece este signo radiológico, aunque posteriormente las calcificaciones puedan ser un hallazgo anatomopatológico.

No hay datos analíticos de rutina que sugieran el diagnóstico. Estos pacientes tienen anemia intensa y progresiva. La función hepática puede estar alterada. Los niveles de triglicéridos y colesterol suelen estar disminuidos o en cifras normales, aunque se han publicado algunos casos con elevación de triglicéridos y VLDL⁽⁹⁾. Nuestro paciente presentaba hipertriglicerinemias y niveles de colesterol en límites altos, anemia intensa y progresiva llegando a presentar una hemoglobina de 6 g/dl por lo que precisó transfusión de hematíes; no presentó alteraciones bioquímicas de la función hepática. El estudio de sangre periférica y el de médula ósea nos orientaron hacia la enfermedad

de Wolman, si bien los linfocitos vacuolados en sangre periférica y las células vacuoladas en médula ósea son hallazgos comunes a otras enfermedades de depósito lisosomal.

El diagnóstico se confirma con la determinación de la actividad de la lipasa ácida lisosomal en cultivo de fibroblastos o en los leucocitos periféricos del paciente^(7,8,10) siendo la actividad enzimática de nuestro niño del 5% de los sujetos normales. Es posible determinar la actividad de esta enzima en las células del líquido amniótico entre la 16 y 20 semanas de gestación, por lo que se puede realizar un diagnóstico prenatal^(4,11).

Como ya hemos comentado en la enfermedad de Wolman es característico el acúmulo de lípidos en distintos órganos y tejidos. Los acúmulos de lípidos encontrados, en la anatomía patológica, en hígado y bazo explicarían la importante hepatoesplenomegalia que presentaba nuestro paciente, del mismo modo el acúmulo de lípidos en la mucosa intestinal sería la responsable del cuadro de malabsorción.

No existe un tratamiento efectivo para la enfermedad de Wolman. Aunque el balance calórico puede mantenerse por alimentación parenteral esto no ha alterado el curso de la enfermedad. Se ha ensayado como tratamiento el trasplante hepático y de médula ósea sin buenos resultados, que en parte pudiera ser debido a la toxicidad de la quimioterapia usada en los protocolos de preparación⁽¹²⁾. El tratamiento sustitutivo con la enzima deficitaria es posible teóricamente pero no ha sido convenientemente ensayado⁽¹³⁾.

Bibliografía

- 1 Abramov A, Shorr S y Wolman M. "Generalized xanthomatosis with calcified adrenals". *Am J Dis Child* 1956;**91**:282-286.
- 2 Patrick AD, Lake BD. "Deficiency of an acid lipase in Wolman's disease". *Nature*, 1969;**222**:1067-1068.

- 3 Lake BD, Patrick AD. "Wolman's disease. deficiency of E600-resistant acid esterase activity with storage of lipids in lysosomes. *J Pediatr* 1970;**76**:262-266.
- 4 Coates PM, Cortner JA, Mennuti MT, Wheeler JE. "Prenatal diagnosis of Wolman disease. *Am J Med Genet*; 1978;**2**:397-407.
- 5 Desai PK, Astrin KH, Thung SN, Gordon RE, Short MP, Coates PM, Desnick RJ. "Cholesteryl ester storage disease: Pathologic changes in an affected fetus". *Am J Med Genet* 1987;**26**:689-698.
- 6 Koch G, Lalley PA, Mc Avoy M, Show TB. "Assignment of LIPA, associated with human acid lipase deficiency, to mouse chromosome 19". *Somat Cell Genet* 1981;**7**:345-358.
- 7 Coates PM, Cortner JA. "Lysosomal Acid lipase Deficiency: Cholesteryl Ester Storage disease and Wolman's disease". In: Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia. Toronto: BC. Decker Inc, 1991.
- 8 Smitz G, Assmann G. "Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease". The metabolic basis of inherited disease 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989:1623.
- 9 Marshall WC, Ockenden B, Fisbrooke AS y colaboradores. "Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcifications. *Arch Dis Child* 1969;**44**:331-339.
- 10 Beaudet AL, Lipson MH, Ferry GD, Nichols BL. "Acid lipase in cultured fibroblasts: Cholesterol ester storage disease". *J Lab Clin Med* 1974;**84**:54-61.
- 11 Patrick AD, Wilcox P, Stephens R y cols. "Prenatal diagnosis of Wolman's disease. *J Med Genet* 1976;**13**:49-51.
- 12 Krivit W, Freese D, Chan KW, Kulkarni R. "Wolman's disease: A review of treatment with bone marrow transplantation and considerations for the future". *Bone-Marrow-Transplant* 1992;**10** Suppl 1:97-101.
- 13 Poznansky MJ, Hutchinson KS, Davis PJ. "Enzyme Replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesteryl ester storage disease. *The FASEB Journal* 1989;**3**:152.