

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

HALLAZGOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

LA ESPECIALIDAD DE:

PEDIATRÍA MEDICA

PRESENTA:

DRA. KARINA ANASTACIA SOLIS LABASTIDA

0351856

ASESORES DE TESIS:  
DR. SERGIO FRANCO ORNELAS  
DRA. NANCY NUÑEZ VILLEGAS



MÉXICO, D.F.

2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Matamoros*  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
C.M.N. LA RAZA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

IMSS  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

*Jorge Menabrito Trejo*  
DR. JORGE MENABRITO TREJO  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

*[Signature]*  
SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

*Mario González Vite*  
DR. MARIO GONZÁLEZ VITE  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

*Sergio Franco Ornelas*  
DR. SERGIO FRANCO ORNELAS  
ASESOR DE TESIS DEL SERVICIO HEMATOPEDITRÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

*Nancy Núñez Villegas*  
DRA. NANCY NÚÑEZ VILLEGAS  
ASESOR DE TESIS DEL SERVICIO DE HEMATOPEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

Karina Anastacia  
Solis Labastida  
19 Septiembre 2005

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta aquí. Iluminando mi camino en todo momento.

A mis queridos padres y hermanos por su ilimitada paciencia, confianza y estímulo en los períodos luminosos y oscuros de un proyecto aparentemente interminable, quienes han influido decisivamente en mi carrera.

A Marco Pérez Silva por su amor, comprensión y apoyo. Que siempre me has inspirado para seguir luchando y aprendiendo. Gracias por compartir mi camino.

Me complace mucho manifestar mi agradecimiento y respeto a todos mis maestros que me enseñaron los fundamentos de la Pediatría, por sus consejos y ayuda didáctica en mi preparación.

A la Doctora Yolanda Luna y al Doctor Sergio Franco por su confianza y contribución para la realización de este trabajo.

## RESUMEN

**TITULO:** HALLAZGOS CLÍNICOS Y PARACLÍNICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER.

**INTRODUCCIÓN:** La Enfermedad de Gaucher es la alteración más frecuente de los trastornos lisosomales, se debe a la deficiencia enzimática betaglucoosidasa, tiene un amplio espectro clínico, se divide en tres tipos; la 1 presenta visceromegalias, pancitopenia y alteraciones esqueléticas. El tipo 2 además presenta un deterioro neurodegenerativo y muerte en la niñez. El tipo 3 tiene afección neurológica subaguda.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, paraclínicas y los tipos de Enfermedad de Gaucher más frecuentes de los pacientes pediátricos del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"?

**OBJETIVOS:** Conocer las manifestaciones clínicas, paraclínicas y tipos más frecuentes en los pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" UMAE.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Observacional, retrospectivo, trasversal y descriptivo,

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se empleó en esta descripción variables numéricas por medio de frecuencia, porcentaje y para las variables cuantitativas media, mediana y desviación estándar. Se resumió en tablas y gráficas.

**DESCRIPCIÓN:** Se revisaron expedientes de pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher durante los últimos 11 años; se recolectaron los datos que consistían en manifestaciones clínicas y paraclínicas y se procesaron para su análisis estadístico.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 11 pacientes, el 72% fueron mujeres, la edad promedio fue 23 meses, con antecedentes el 27%, predominó el tipo 3 (45%). La afectación visceral fue anemia (100%), plaquetopenia (91%), visceromegalias (100%), neurológica (55%) y ósea (90%), con grados variables. La mutación más frecuente fue L444P y la segunda N370S. La determinación deficiente de la actividad enzimática betaglucoosidasa (100%), y se detectó la disminución de la densidad ósea (90%) y la imagen de matraz Erlen Meyer (81%) como principales hallazgos radiológicos.

**DISCUSIÓN:** La población mostró una inclinación por el tipo de enfermedad 3, posteriormente el 1 y por último el 2. Su diagnóstico se establece en la mayoría de los pacientes dentro de los primeros 5 años, con afectación neurológica temprana, principalmente ocular. Las visceromegalias y citopenias son las manifestaciones más comunes. La talla baja y desnutrición son evidencia de afectación crónica, multisistémica y del metabolismo óseo. El fenotipo y las mutaciones más frecuentes mundialmente se presentaron en nuestra población. Los estudios paraclínicos corroboran la afectación ósea; la Quitotriosidasa es un índice de actividad indirecto de la Enfermedad.

**CONCLUSIONES:** En los pacientes con EG de nuestro centro predomina el tipo 3, en mujeres, sin embargo la edad de presentación, mutaciones, manifestaciones clínicas como organomegalias, citopenias y afección neuropática son las más frecuentes y semejan a lo reportado a nivel mundial. Incluso las mutaciones concuerdan con los fenotipos ya establecidos, los estudios de imagen y serológicos arrojan resultados dentro del rango esperado para la Enfermedad.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS.....	13
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	20
ANEXOS.....	21
GRÁFICAS.....	22
TABLAS.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	30

## INTRODUCCIÓN

Durante las dos décadas pasadas, las técnicas moleculares han hecho posible la identificación de mutaciones específicas en los trastornos lisosomales ligándolas a una enzima específica, receptor o sustrato acumulado (1). El trastorno lisosomal más frecuente es la Enfermedad de Gaucher que resulta de la actividad deficiente de la enzima beta glucosidasa (glucocerebrosidasa), una glicoproteína lisosomal (2).

La enfermedad de Gaucher fue reportada por primera vez en 1882 por el Médico francés Phillippe Charles Ernest Gaucher (1854-1918) en su tesis médica titulada "de l'épithélioma primitif de la rate; hypertrophil idiopathique de la rate sans leucémie". Describió la hipertrofia esplénica primaria e idiopática en una mujer joven, la cual se atribuía a un tumor primario del bazo, con infiltración del parénquima normal por grandes células nucleadas amorfas. Detecto esplenomegalia gradual masiva, hemorragia expresada como epistaxis o púrpura, secundariamente afectación del hígado con ictericia y caquexia. La certeza de su descripción permitió a los investigadores de Mount Sinai Medical School NY, USA nombrar a la enfermedad con su nombre medio siglo después (3, 4). En 1934 fue llamada Enfermedad de Gaucher al defecto de atesoramiento caracterizado por la acumulación de glucocerebrosido. En 1965 se demostró que la enfermedad se debía a la deficiencia de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa (5).

La enfermedad aunque poco frecuente, dentro de los trastornos de atesoramiento lisosomal es la más común, se presenta en todas las razas con un patrón de herencia autosómico recesivo (2). Es el trastorno genético más común entre los judíos Ashkenazi con incidencia de uno en 450 y se estima en la población general una tasa de uno de 40,000 a 60,000 personas (4). En Estados Unidos se reporta su incidencia de aproximadamente 1:40,000 y entre la descendencia de judíos Ashkenazi 1:400 a 1:800 (6). Con igual distribución por sexos (7).

Es causada por alteraciones, en el gen que codifica la betaglucocerebrosidasa fue clonado, mapeado y secuenciado en el brazo largo del cromosoma 1q21 (8,9). Hasta el momento se han identificado más de 200 mutaciones (3).

En la población judía Ashkenazi la frecuencia del portador para la enfermedad es aproximadamente uno en 14, con 4 mutaciones en el 90% de pacientes sintomáticos las cuales son N370S, 84GG, L444P e IVS 2 + 1 (10). En la población no judía la prevalencia es menor y las mutaciones más comunes son: L444P, N370S, D4094, R463C e IVS 2+1 (11).

Balicki reportó las 5 mutaciones que representan el 97% de genes productores de enfermedad en la población judía Ashkenazi (1226G, 84GG, IVS 2 (+ 1), 1297T y 1448C). En otros estudios el 90% de la población no judía las mutaciones más frecuentes fueron 1226G, 1448C 1504T y la recombinación entre el gen y pseudogen de la glucocerebrosidasa. En la población general las mutaciones son más heterogéneas. La mutación 1448C es la más común es el 38.2%, 1226G es la segunda en la comunidad europea no judía 33% (12).

El conocimiento del genotipo podría ser útil en predecir la severidad y tasa de progresión de los síntomas clínicos (13). El alelo homocigoto N370S está asociado generalmente a un fenotipo menos severo aunque presenta una amplia variedad clínica: el estado de heterocigoto N370S es protector contra la afección del SNC; el homocigoto L444P está asociado con síntomas neurológicos tempranos (3). Por lo menos un alelo de N370S ha demostrado sin excepción tener variantes no neuropáticas (14).

Las variaciones en el fenotipo interfamiliar e intrafamiliar observadas en un genotipo establecido ilustran la imperfección de las relaciones genotipo/fenotipo, la importancia de los antecedentes genéticos y el valor de identificar genes modificadores o factores ambientales que podrían estar implicados en la modulación del genotipo (15). Esto aparece en ausencia de la posibilidad de analizar rutinariamente los alelos mutantes, podría dar una orientación, no puede predecir de manera consistente el pronóstico asociado. La mutación IVS 2+1 es clásicamente responsable de las formas neuropáticas. (2).

Algunas mutaciones son obviamente más severas en su defecto en la síntesis de la enzima, que otras, IVS 2 (+ 1) destruye el sitio de empalme sin formación de la enzima (16). La mutación N370S produce sustitución conservadora de aminoácidos la enzima residual es bastante activa. El fenotipo de la enfermedad puede predecirse en alguna extensión, desde las mutaciones subyacentes. La enfermedad neuronopática (tipo 2 ó 3) se encuentra con mutaciones nulas, nunca moderadas. Entre los pacientes tipo 1 la edad de establecimiento es temprana y el curso es más severo en quienes tienen las mutaciones 84GG, IVS 2 (+ 1) o 1448C y el establecimiento es más tardío, curso intermedio en aquellos que tienen sólo 1226G (5).

Aún no está claro si los factores genéticos o ambientales son responsables de las diferencias, pero la evidencia anecdótica de la discordancia entre gemelos monocigóticos sugiere que los factores ambientales podrían ser importantes (2 y 5).

El trastorno se debe a la actividad deficiente de la beta glucocerebrosidasa contenida en los lisosomas de todas las células excepto en eritrocitos (2); es una glicoproteína con peso molecular en rangos de 58 a 66 kD, el peso exacto depende de la cantidad de glucosilación (17), que cataliza el rompimiento hidrolítico de la glucosa del glucocerebrosido (18). La actividad catalítica depende de disponibilidad de activadores fisiológicos como la proteína activadora lisosomal saposina C, el pH intralisosomal que determina la activación, hechos que podrían explicar las diferencias en la sensibilidad en diferentes tejidos a la enzima (5).

La disfunción resulta del acumulo del glucocerebrosido, que pertenece a la clase de lípidos llamados esfingolípidos que tienen una porción en su estructura común, consiste en una larga cadena de esfingosina amino-alcohol. Todos los esfingolípidos tienen un ácido graso de cadena larga ligado al átomo de Nitrógeno que se une al átomo de carbono número dos de esfingosina; de esta manera forman un core, llamado ceramida (5). El glucocerebrosido principal que se acumula en órganos es la ceramiodalactosa, que deriva de las membranas de leucocitos y en menor cantidad de eritrocitos seniles (18).

Los macrófagos del sistema reticuloendotelial, son el sitio principal del catabolismo de los glucolípidos, estas células acumulan glucocerebrosido (19). Derivados de monocitos circulantes y células madre hematopoyéticas, los macrófagos están en mayor cantidad en el hígado, bazo, hueso y pulmón (5). La sobrecarga metabólica es responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (2).

A nivel óseo incluye la falla en la remodelación ósea (disfunción osteoclástica), osteopenia y lesiones líticas (disfunción osteoblástica) y osteonecrosis (o necrosis avascular). Las manifestaciones óseas son secundarias al acumulo de células de Gaucher en la médula ósea y un desequilibrio en la formación ósea y su absorción (20).

El amplio espectro del fenotipo puede dificultar el reconocimiento de los trastornos lisosomales. La edad de establecimiento, severidad de los síntomas, sistemas afectados y manifestaciones del SNC pueden variar dentro de los tipos o subtipos de la enfermedad (1). Muchos pacientes son asintomáticos completamente y viven una vida normal. En el otro extremo está la enfermedad comúnmente fatal a los 18 meses (5). Está clasificada en 3 tipos basada en la presencia y la naturaleza de afección del SNC clínicamente: tipo 1 es no neuropático; tipo 2 (tipo infantil) tiene establecimiento infantil con afectación del SNC severo y muerte a temprana edad, y el tipo 3 tiene afectación moderada del SNC en adolescentes o adultos jóvenes con un curso muy variable (14 y 21).

El tipo 1 es el más frecuente sin alteraciones neurológicas (5). Engloba a la mayoría de los pacientes en América del Norte o Europa. Puede presentarse desde la infancia hasta la adultez, con varios grados de afectación visceral que pueden incluir hepatoesplenomegalia masiva y enfermedad ósea destructiva de la niñez o hepatoesplenomegalia menor en la 8ª o 9ª década de la vida (14). Al establecimiento presentan fatiga secundaria a anemia, hepatomegalia con o sin pruebas de función normales, esplenomegalia, dolor óseo o fracturas patológicas y equimosis por trombocitopenia. Ocasionalmente presentan alteración pulmonar o hipertensión portal (7). Se ha documentado afectación renal (5) y cardiaca (22). En algunos hay disfunción pulmonar con presencia de células de Gaucher. Así como cambios hemodinámicos incluyendo corto circuito intrapulmonar e hipertensión pulmonar (5). La afección al hígado, bazo y esqueleto son independientes (14).

Generalmente la enfermedad es muy estable entre el acumulo de lípidos y la degradación de estos, que se lleva a cabo (5). La heterogeneidad fenotípica es la piedra angular de la Enfermedad de Gaucher. Los síntomas pueden desarrollarse a cualquier

edad cuando se presentan en niños menores de 5 años, el curso de la enfermedad es más severo que en mayores (3).

La forma infantil aguda es el tipo 2, la variante más devastadora de la enfermedad, se caracteriza por el establecimiento a temprana edad, un curso neurodegenerativo rápido y afectación visceral extensa, la muerte ocurre dentro de los primeros meses de vida (9-11 meses) hasta los dos años de vida. Es poco frecuente, se presenta en menos de 1 por 500,000 nacimientos. La mayoría de los casos debutan alrededor de los 6 meses. Los primeros signos de afectación neurológica son anomalías oculomotoras, parálisis oculomotora supranuclear horizontal, espasticidad progresiva y movimientos coreoatetósicos, las convulsiones son raras (2). Posteriormente presentan apraxia oculomotora o estrabismo combinado bilateral, hipertonia de los músculos del cuello, signos bulbares; (5) muestran típicamente la triada neurológica estrabismo, trismos y retroflexión de la cabeza dentro de los primeros meses de vida, continúan con crisis de espasticidad, disfagia y signos extrapiramidales (3).

La degeneración psicomotora lleva a la muerte, por compromiso respiratorio (7), debido a infiltración a los pulmones, por las células de Gaucher por aspiración como consecuencia de la enfermedad bulbar. El deterioro se debe a espasmo laríngeo, apnea y falla cardiopulmonar (14).

Las anomalías hematológicas son comunes (21). La anemia puede resultar de la hemólisis secundaria a hiperesplenismo, hemodilución, secuestro esplénico y causas avanzadas (particularmente postesplenectomía) de la eritropoyesis deprimida asociada a infiltración de la médula ósea con células de Gaucher. Que contribuye a síntomas de debilidad y fatiga que podrían ser suficientemente severas para requerir transfusiones. La trombocitopenia ocurre como resultado de hiperesplenismo y/o infiltrado medular; puede causar incremento en las equimosis o hasta sangrado. La leucopenia es común pero no severa para contribuir en infecciones recurrentes (21). Además la afectación visceral es hepática, esplénica y pulmonar (2). La forma congénita se caracteriza por anasarca (hidrops fetal) al nacimiento y/o anomalías cutáneas severas del tipo de ictiosis, llamada Ictiosis Eritrodérmica Congénita (2 y 3), o referida como "bebe colodión" (23).

En las variantes neuropáticas son los tipos 2 y 3 que presentan la afectación continua del SNC, por la acumulación glucosilceramida en las neuronas del SNC que conllevan a la muerte neuronal. Las manifestaciones óseas son secundarias a la acumulación de células de Gaucher en la médula ósea y al desequilibrio entre la formación y resorción ósea. (20). Presentan crisis óseas definidas como dolor óseo severo con fiebre, leucocitosis e incremento en la velocidad de sedimentación globular, las radiografías muestran reacción perióstica sin osteolisis (24). El dolor óseo agudo o crónico podría no tener relación radiológica (25). Los hallazgos radiológicos son retraso en el crecimiento, osteopenia, expansión medular, erosión localizada u osteolisis cambios isquémicos, destrucción difusa, fracturas patológicas o colapso vertebral (20). La necrosis avascular posterior a la isquemia crónica es una complicación irreversible, predomina en la cabeza femoral, humero proximal y cuerpos vertebrales (25).

La tipo 3 es de severidad intermedia el prototipo de esta forma se encuentra en la población Norrbottmian en el norte de Suecia. La edad de establecimiento es de 0.1 a 14.2 años, con media de un año. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan enfermedad neurológica en la primera década de la vida. Las manifestaciones clínicas se presentan generalmente en lactantes o preescolares, con visceromegalia, afectación ósea, y neurológica, como mover la cabeza para compensar la pobre visión cuando siguen un objeto en movimiento, anomalías en el movimiento de los ojos llamada apraxia oculomotora o estrabismo que puede ocurrir en los primeros 3 a 6 meses después del nacimiento y permanecer estático por años. La presencia de estos hallazgos confunde los tipos 2 y 3 pero la diferencia funcional se puede basar en la presencia de signos bulbares en el tipo 2 y su ausencia temprana en el tipo 3. Muchos niños con tipo 3 tienen anomalías moderadas del SNC durante los primeros años de vida y podrían tener apraxia oculomotora sin progresión aparente. Algunos pacientes tienen deterioro mental progresivo y establecimiento de crisis mioclónicas. Estas crisis pueden ser incontrolables y disminuyen en la primera década. La afectación visceral es muy variable, desde relativa hasta masiva en hígado, bazo, hueso y pulmón (14).

La enfermedad tipo 3 se presenta en lactantes y se ha subclasificado si existe la presencia de miotonía progresiva y demencia (tipo 3A) o la parálisis supranuclear gaze aislada (tipo 3B)(7). Otros la han subdividido en tres categorías 3a se caracteriza por demencia progresiva lenta, ataxia, espasticidad y parálisis en la visión horizontal supranuclear. La tipo 3b presenta manifestaciones viscerales prominentes, parálisis en la mirada horizontal supranuclear sin otros signos neurológicos. Tipo 3c presenta moderada severidad de las manifestaciones, se caracteriza por un establecimiento temprano de la parálisis de la mirada horizontal supranuclear aislada (5). Al examen físico generalmente revela hepatoesplenomegalia, equimosis, estatura corta relacionada con organomegalia, la cual puede llegar a variar hasta 5 a 80 veces su peso (7).

Su diagnóstico se lleva a cabo por diversos métodos como la identificación de las células de Gaucher llenas de lípidos en el frotis de aspirado de médula ósea o en una biopsia de hígado o bazo, es el método diagnóstico clásico para la Enfermedad de Gaucher. Caracterizado por la presencia de estriaciones finas en el citoplasma que semeja a papel de seda arrugado. El hallazgo de estas células no es patognomónico y no debería de ser usado como herramienta diagnóstica, ya que se encuentran las células pseudo-Gaucher (21) en Leucemia Granulocítica Crónica, Talasemia, Mieloma Múltiple, Enfermedad de Hodgkin, Linfoma Plasmocítico, Nieman Pick, pacientes con SIDA e infección por Mycobacterium avium-intracelular (2,5 y 7). Sin embargo la confirmación definitiva debe estar basada en la actividad deficiente de la beta glucosidasa en tejidos apropiados (21). Es el método más fidedigno y eficiente para establecer el diagnóstico es la determinación enzimática en leucocitos en sangre periférica. El cultivo de fibroblastos obtenidos de la biopsia de piel, podrían ser útiles (21). Se mide la actividad usando el sustrato natural radioactivo. Los niveles bajos de la actividad de la betaglucosidasa son patognomónicos (5).El individuo adulto con enfermedad puede tener una actividad de 10-30% del valor normal. Los niños con gran afectación tienen valores de 10% o menores. El rango de la actividad enzimática en heterocigotos coincide con la población normal y restringe el uso del método enzimático como un método eficaz para la detección de heterocigotos (21). Generalmente los heterocigotos tienen una actividad mediana normal, pero más del 20%

sobrepasan los controles sanos (7). El diagnóstico prenatal se realiza por determinación de la actividad de la beta glucosidasa en vellosidades coriónicas en la semana 10 de embarazo o cultivo de células amnióticas en la semana 14, el diagnóstico se sugiere en casos de sospecha en embarazos de alto riesgo (EG tipo 2 y 3) (21).

El diagnóstico basado en DNA puede ser extraído de leucocitos y almacenarse por años, debido a su estabilidad. La PCR facilita la detección de mutaciones. La principal desventaja es que existe un gran número de mutaciones y la tecnología sólo permite la detección de las mutaciones más comunes y no la secuencia entera del gen. El análisis es menos concluyente en pacientes no judíos, sólo detecta el 65.4% de los alelos anormales, así que el resultado negativo no descarta el diagnóstico. En estos casos podría ser necesario el análisis enzimático (5).

Se presume que el material acumulado estimula la síntesis de enzimas lisosomales que después se filtran de las células con acumulación. La determinación de estas enzimas tienen utilidad para establecer el diagnóstico, pero no es específico (5). En la Enfermedad de Gaucher existen actividades enzimáticas incrementadas como la fosfatasa ácida, la beta hexosaminidasa, enzima convertidora de angiotensina y Quitotriosidasa (5). Un marcador importante, secretada por los macrófagos activados que se incrementa (miles de veces) en los enfermos (26).

La cuenta de células sanguíneas reporta citopenia en grados variables. Las elevaciones de las enzimas hepáticas son comunes aún en pacientes con afectación moderada, la presencia de ictericia o la función de la síntesis hepatocelular son indicadores de mal pronóstico (7).

Evidencia radiológica muestra deformidad en matraz Erlen Meyer, osteopenia, infiltración medular, necrosis avascular, infarto, lesión lítica son considerados enfermedad ósea. La necrosis avascular, infarto, fractura y reemplazo articular son manifestaciones severas de enfermedad ósea. El 94% de los pacientes presentan enfermedad ósea, 63% tienen historia de dolor óseo, 33% reportó por lo menos una ocasión de crisis ósea. Las manifestaciones radiológicas más comunes incluyen deformidad en matraz Erlen Meyer (46%), osteopenia (42%), infiltración ósea (40%), infarto (25%), necrosis avascular (25%), múltiples manifestaciones (59%) (27). Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen frecuentemente disminuida la densidad mineral ósea al diagnóstico (20). Se recomienda realizar radiografías anteroposterior de fémur, lateral de columna vertebral y sitios sintomáticos. (21). Las radiografías no permiten una evaluación detallada de los cambios en la médula ósea. Por esta razón se realiza la resonancia magnética en sitios como fémur, pelvis y vértebras toraco-lumbar cada 2 años, es el método recomendado en el Reino Unido (28). La Tomografía Computada tiene como ventajas evaluar las formas irregulares de los órganos, infartos parenquimatosos, nódulos y otros hallazgos patológicos, por lo que es considerado el estudio de elección para valoración visceral (21).

La enfermedad tiene impacto en la salud física, mental y funcional, por lo que se requiere de un equipo médico multidisciplinario para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento, enfocados a mejorar su calidad de vida y bienestar.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **GENERAL**

¿Cuáles son las manifestaciones más frecuentes clínicas, paraclínicas y los tipos de Enfermedad de Gaucher de los pacientes pediátricos, que son atendidos en el servicio de Hematopediatría del Hospital General (HG) Dr. Gaudencio González Garza?

### **ESPECÍFICOS**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Enfermedad de Gaucher en la población pediátrica atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Centro Médico Nacional (CMN) La Raza?

¿Cuáles son las manifestaciones paraclínicas más frecuentes en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher en el servicio de Hematopediatría del HG Dr. Gaudencio González Garza?

¿Cuáles son los tipos de Enfermedad de Gaucher más frecuentes que presentan los pacientes con Enfermedad de Gaucher en la UMAE CMN La Raza del Hospital General?

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **GENERAL**

Conocer las manifestaciones más frecuentes clínicas, paraclínicas y tipos en los pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher que son atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del HG Dr. Gaudencio González Garza UMAE.

### **ESPECÍFICOS**

Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes en la Enfermedad de Gaucher en la población pediátrica atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE CMN La Raza.

Conocer cuales son las manifestaciones paraclínicas más frecuentes en los pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher en el servicio de Hematopediatría del HG Dr. Gaudencio González Garza.

Diferenciar los tipos de Enfermedad de Gaucher más frecuentes que presentan los pacientes con Enfermedad de Gaucher en la UMAE CMN La Raza del Hospital General.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, y descriptivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes pediátricos de 0 a 16 años de edad, femeninos o masculinos, con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tipo 1, 2, y 3, que fueron atendidos en el servicio de Hematopediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza., en el período comprendido de enero de 1994 a enero del 2005, que cubrieron los criterios de inclusión.

El servicio de Hematología pediátrica de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del CMR cuenta con los especialistas en Hematología Pediátrica capacitados en el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de estas enfermedades. Existe en el hospital un laboratorio de Hematología especial, Bioquímica y Genética, así como de un gabinete radiológico para la realización de un diagnóstico integral de los pacientes. La elaboración de estudios de biología molecular que no cuenta en el hospital se realizaron en laboratorios de apoyo.

Se revisaron los expedientes en busca de los siguientes hallazgos:

- 1.- Sexo,
- 2.- Edad al diagnóstico,
- 3.- Clasificación,
- 4.- Visceromegalias,
- 5.- Anemia,
- 6.- Trombocitopenia,
- 7.- Alteraciones neurológicas,
- 8.- Biopsia de hígado,
- 9.- Aspirado de médula ósea,
- 10.- Determinación de la actividad enzimática  $\beta$ -glucosidasa,
- 11.- Análisis mutacional,
- 12.- Niveles de Quitotriosidasa,
- 13.- Densitometrías,
- 14.- Alteraciones radiológicas.

La información fue procesada en computadora pentium 4 con los programas de Word y Excel. Se utilizó estadística descriptiva con cálculo de medidas de tendencia central y dispersión.

## RESULTADOS

Se estudiaron y revisaron los expedientes clínicos del total de pacientes con Enfermedad de Gaucher que han ingresado al servicio de Hematología Pediátrica en los últimos 11 años. Encontrando lo siguiente a su diagnóstico:

El total de pacientes fueron 11, la edad mínima fue de 7 meses, la máxima de 172 meses (14 años), con una media de 23 meses. (Gráfica 1)

Con respecto al sexo 8 fueron femeninos (72.7%), y 3 masculinos (27.3%). (Gráfica 2)

En cuanto a los antecedentes familiares en la totalidad de los pacientes se encontró que sólo 3 (27.2%) tuvieron antecedentes familiares para la Enfermedad de Gaucher; correspondiendo a lo siguiente: 1 hermano con Enfermedad de Gaucher tipo 1, 1 paciente con familiar portador para Enfermedad de Gaucher por rama materna y un paciente tipo 3 con abuelo paterno de ascendencia judía.

La distribución por tipo de Enfermedad se encontró que 4 pacientes eran tipo 1 (36.4%), 2 pacientes con Enfermedad de Gaucher Tipo 2 (18.2%) y 5 pacientes con tipo 3 (45.5%). (Gráfica 3)

Dentro de los hallazgos clínicos a su diagnóstico el 100% de los pacientes presentaron visceromegalias, corroboradas por exploración abdominal y/o Ultrasonido abdominal.

El 54% presentó desnutrición y afectación en la talla, demostrado por debajo de la percentila 3 esperada para su edad, lo cual refleja la afectación crónica. (Gráficas 4 y 5)

Del total de pacientes sólo 6 presentaban la afectación neurológica (55%), de estos sólo 1 (9%) presentó apraxia oculo-motora. Estrabismo en 2 pacientes (18%), crisis mioclónicas en 2 enfermos (18.1%), deterioro mental o retraso psicomotor progresivo en 4 pacientes (36%), espasticidad en 2 niños (18.1%), ninguno presentó afectación bulbar desde su inicio. (Tabla 1, Gráfica 6)

En cuanto a las alteraciones hematológicas el 100% de los pacientes presentaron anemia en grado variable; con media de Hemoglobina 8.81, mediana de 8.7 y moda de 6.2, siendo el valor mínimo de 6.2 y el máximo de 11.6 gr/dL. (Gráfica 7)

La trombocitopenia se reportó en 10 pacientes siendo el valor máximo plaquetario de 200,000 y el mínimo de 22,000 con media de 77,000, mediana de 58,000 y moda de 22,000. (Gráfica 8)

Los métodos diagnósticos de certeza empleados para la confirmación de sospecha de la Enfermedad a sólo 10 pacientes del total de 11 se les realizó aspirado de médula ósea, teniendo como resultado la evidencia de las células de Gaucher en el 100%. La biopsia hepática en 4 pacientes se realizó, observando las células características de Enfermedad de Gaucher. Finalmente la determinación enzimática de la beta-glucosidasa leucocitaria realizada en el total de la población reportó valores con media de 0.13, mediana 2.0, y moda de cero, con un valor mínimo de cero y un máximo de 0.9. Cuatro pacientes presentaron un valor de cero. Todos con valores confirmatorios.

Se llevó a cabo el análisis de mutación en un total de 7 pacientes, siendo la mutación más frecuente L444P en 5 pacientes, de los cuales 4 mostraron rasgo homocigoto y 1 heterocigoto. La siguiente mutación fue N370S homocigoto, y el último paciente se reportó negativo a la búsqueda de las cuatro mutaciones más frecuentes. (Gráfica 9)

También se determinaron los niveles séricos de la enzima Quitotriosidasa sólo en 7 pacientes del total de 11, con los siguientes resultados media de 4266.014, desviación estándar de 2021.402. (Gráfico 10)

La densitometría se llevó a cabo en 5 pacientes, reportando en todos Osteopenia. En 10 enfermos (90%) se encontraron alteraciones radiológicas, de las cuales 1 paciente (9%) presentó infarto óseo, tres pacientes (27.3%) con infarto óseo cortico-medular, 5 pacientes (45%) con osteonecrosis, fracturas patológicas en dos pacientes (18.2%), no se reportaron colapsos de grandes articulaciones. El Signo de Matraz Erlen Meyer (81.8%), la disminución de la densidad ósea en 10 enfermos (90.9%). (Tabla 2)

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la Enfermedad de Gaucher es poco frecuente en nuestro medio, sin embargo por encontrarnos un hospital de tercer nivel y de concentración que recibe para su estudio y manejo a la población derechohabiente del centro y norte de la Ciudad de México, así como de los estados de México e Hidalgo. Se concentró una cantidad de pacientes considerable que nos permitió describir algunas características.

En nuestro medio a diferencia de lo reportado en la literatura Universal la EG tipo 3 es más frecuente que la tipo 1 y por último la tipo 2 es muy poco frecuente, de mayor gravedad y muerte temprana, lo cual si correlaciona con lo descrito por otros autores. Otra diferencia fue que nuestra población con EG tipo 3 su edad de presentación fue temprana (<36 meses) con afectación neuropática desde el inicio, lo cual podría relacionarse con una evolución rápida o diagnóstico tardío. Asimismo se encontró predilección por el sexo femenino (7 pacientes de 11), a diferencia de que no se había encontrado predilección por sexo.

La edad de presentación o de confirmación diagnóstica va desde los primeros meses de vida hasta la adolescencia, siendo más frecuente la presentación a los 23 meses de vida. Lo cual es acorde a la Literatura siendo mencionada dentro de los primeros 5 años de vida se realiza la mayor parte del diagnóstico.

Las mutaciones más frecuentes reportadas a nivel mundial se presentaron en nuestra población predominando la L444P variedad homocigoto, con afectación neurológica temprana en la mayoría, sin embargo 2 de los pacientes no presentaron signos de afección al SNC. La segunda mutación más frecuente reportada fue N370S en un paciente tipo 1, que semeja a lo encontrado en otros estudios, con evolución menos severa. Encontrando que la correlación fenotipo genotipo van de la mano, sobre todo con aquellas que presentan mutaciones L444P que al padecerlas casi seguramente se trata de una EG tipo 3.

Los parámetros de talla y peso se encuentran alterados en la mayoría de los pacientes, hasta llegar en algunos casos a rangos de desnutrición y talla baja. Indirectamente se infiere la afectación crónica, multisistémica y del metabolismo óseo.

Las visceromegalias se presentaron en toda la población en grados variables, sin establecer relación entre los tipos de enfermedad. Al igual que las organomegalias las citopenias son una de las manifestaciones más frecuentes, la anemia se presentó en el 100% de la población y la plaquetopenia en la mayoría sin evidencia de sangrados. Los

grados de afectación oscilan desde leves hasta graves ameritando trasfusiones. Estos hallazgos semejan a la población mundial. No se encontró distinción entre los diferentes tipos de enfermedad, lo cual quizá podría estar en función del tiempo de evolución con predilección por el sistema hematopoyético.

Dentro de las manifestaciones neurológicas se han descrito signos tempranos específicamente a nivel ocular específicamente apraxia y estrabismo, de los cuales se presentaron en un bajo porcentaje, a pesar de ser los más característicos. El hallazgo más frecuente fue el retraso psicomotor, posteriormente las crisis mioclónicas, ambas con predominio en el tipo 2, con evolución extremadamente agudo, progresivo y con muy mal pronóstico, acorde a lo reportado en diversos estudios.

En los pacientes tipo 3 las manifestaciones clínicas neurológicas son similares con la literatura de evolución lenta, progresiva e incierta. Nuestra población encontramos que el 80% ya contaban con alteraciones neuropáticas a su diagnóstico, a diferencia de lo reportado que es entre los primeros 5-10 años. Este hallazgo puede estar en función de un diagnóstico tardío o su rápida evolución.

Dentro de los estudios diagnósticos se evidenciaron las células de Gaucher en los Aspirados de Medula Ósea o Biopsias Hepáticas en el total de muestras, lo cual fue sugestivo de enfermedad. La determinación sérica de la actividad enzimática deficiente de la betaglucosidasa estuvo por debajo de los límites establecidos en el 100% de los pacientes, estableciendo el diagnóstico de Enfermedad de Gaucher. Los niveles de Quitotriosidasa se encontraron con cifras mayores a lo esperado, sólo tres pacientes, más de 5000 unidades, quienes a su ingreso ya se encontraban con evolución clínica mayor de un año, el cual es un factor relacionado a tiempo de evolución y actividad de enfermedad. Establecido en varios estudios de investigación.

Las manifestaciones óseas se encontraron en la mayoría de los pacientes (90%), corroboradas por métodos de radiodiagnóstico, al igual que ha sido manifestado en otros estudios. Las más comunes son la disminución de la densidad ósea corroborado en nuestra población en el 90% de los pacientes y el hallazgo de matraz Erlen Meyer (81.8%), ambos hallazgos concuerdan con lo escrito a nivel mundial. El infarto óseo (9%), la osteonecrosis (45%) y el colapso son poco frecuentes. Sin diferencias entre las variedades de la Enfermedad.

Estos datos están limitados por el hecho de que fueron abstraídos de expedientes clínicos de pacientes con EG que reflejan la variedad de la práctica clínica ya que algunos pacientes fueron diagnosticados en otros centros y remitidos a nuestro hospital sin llevar a cabo un protocolo de estudio establecido. La actual evaluación de los médicos es de acuerdo a su percepción, las necesidades de los pacientes. Además los datos reflejan las modalidades diagnósticas y la participación de múltiples observadores en la evaluación de los pacientes. A pesar de estas limitaciones, muchas inferencias valiables pueden ser realizadas de los datos obtenidos.

## CONCLUSIONES

El registro de la enfermedad de Gaucher es el primer paso importante y provee una fuente valuable para el estudio de la epidemiología, la prevalencia, su curso clínico y sus complicaciones. Es el primer estudio realizado en nuestro Hospital que describe un panorama de datos y describe las características al diagnóstico de la población.

El presente estudio establece las bases para la realización de un estudio multicéntrico, y/o multinacional para el correcto estudio de las manifestaciones clínicas, paraclínicas y de respuesta al tratamiento en este tipo de pacientes.

Nuestra población presenta un predominio por el tipo de enfermedad 3 sobre la 1 a diferencia de lo establecido mundialmente, sin embargo en cuanto a la afectación de los sistemas hematológico, neurológico, óseo su presentación clínica, evolución y severidad concuerdan. Fue posible establecer el diagnóstico y se encontró por métodos indirectos los datos característicos de la enfermedad desde séricos hasta radiológicos. También los reportes de las mutaciones concuerdan con las comunes mundialmente, siguiendo el fenotipo establecido para cada mutación.

Con la creciente capacidad de contar con nuevos tratamientos específicos, métodos diagnósticos y fuentes terapéuticas para trastornos de depósito lisosomal, dos retos deben ser conocidos. El primero es el reconocimiento de estos trastornos y alertar a los médicos de sus signos y síntomas. El diagnóstico exacto, retrasado, erróneo o ausente es una herramienta enorme en pacientes, familias y médicos. El diagnóstico temprano y acertado es esencial para proveer la terapia específica antes del desarrollo de lesiones irreversibles. Una vez que se establece, el segundo reto es proveer el acceso a la consulta con el experto para coordinar el manejo integral. Ya que estos trastornos son mejor manejados por un equipo multidisciplinario de especialistas.

La evaluación y monitorización de los pacientes es vital para el manejo efectivo de la EG. Es una necesidad promover la realización de guías para el manejo, y la difusión de las mismas para mejorarlas de acuerdo a las necesidades de los pacientes y el crecimiento de la ciencia, limitadas por el uso racional y recursos hospitalarios del Instituto.

La tecnología moderna ha hecho posible el diagnóstico y tratamiento efectivo de la Enfermedad de Gaucher, sin embargo aun existen muchas incógnitas. Entre ellas son la relación genotipo y fenotipo. Asimismo la interacción del medio ambiente.

## BIBLIOGRAFÍA

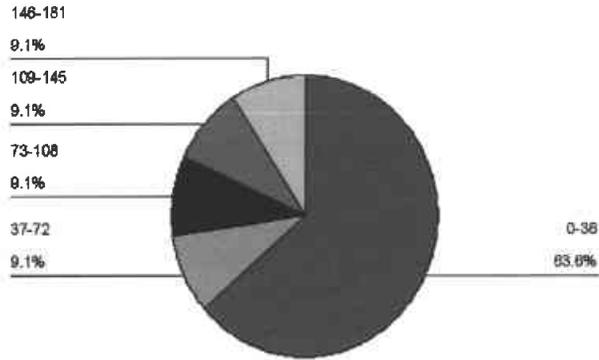
1. Wilcox, William R. Lysosomal Storage Disorders: The need for better pediatric recognition and comprehensive care. *The Journal of Pediatrics*. May, 2004; S3-14.
2. Germain, DP. Gaucher's disease: a paradigm for interventional genetics. *Clinical Genetics*. 2004; 65 (2): 77-86.
3. Elstein, Deborah. Gaucher's disease. *The Lancet*. 2001; 358: 324-27.
4. Enderlin, Carol. Gaucher disease: early intervention can prevent the progression of this incurable inheritable disease. *American Journal of Nursing*. 2003; 103 (12): 50-60.
5. Danuta, Balicki. Gaucher Disease. *Medicine*. 1995; 74 (6): 305-23.
6. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *JAMA* 1996; 275: 548-53.
7. McGovern, Margaret. Gaucher Disease. *E medicine*. 2003.
8. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 7289-7293.
9. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1996; 4:87-96.
10. Barranger JA, Rice E, Sakallah SA. Enzymatic and molecular diagnosis of Gaucher disease. *Clin Lab Med*. 1995; 15:899-913.
11. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Human Mutation*. 1994; 3: 1-11.
12. Beutler E, Gelbart T. Gaucher disease mutations in non-Jewish patients. *British Journal of Haematology*. 1993; 85: 401-5.

13. Sibille A, Eng CM, Kim S-J. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type 1: clinical and therapeutic implications. *American Journal of Human Genetics*. 1993; 52: 1094-1101.
14. Grabowski, Gregory A. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *The Journal of Pediatrics*. 2004: S15-S19.
15. Germain DP, Puech JP, Caillaud C, Kahn A, Poenaru L. Exhaustive screening of the acid beta-glucosidase gene, by fluorescence-assisted mismatch analysis using universal primers: mutation profile and genotype/phenotype correlations in Gaucher disease. *American Journal of Human Genetics* 1998; 63: 415-427.
16. Beutler E. Gaucher disease: New molecular approaches to diagnosis and treatment. *Science* 1992; 256: 794-99.
17. Erickson AH, Ginns EI, Barranger JA. Biosynthesis of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. *Journal of Biology Chemistry*. 1985; 260: 14319-24.
18. Brady, RO. Gaucher and Fabry diseases: from understanding pathophysiology to rational therapies. *Acta paediatrica Supplement*. 2003; 92, supplement 443: 19-24.
19. Parkin JL, Brunning RD. Pathology of the Gaucher cell. *Prog Clin Biol Res*. 1982; 95: 151-175.
20. McHugh, K, et al. Gaucher disease in children: radiology of non-central nervous system manifestations. *Clinical Radiology*. 2004; (59): 117-123.
21. Charrow J, et al. . Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 1754-60
22. Mistry, PK. Genotype/phenotype correlations in Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 346-982.
23. Lipson AH, Rogers M, Berry A. Collodion babies with Gaucher's disease. A further case. *Archives Disease Child*. 1991; 66: 667.
24. Hermann G, Pastores GM, Abdelwahab IF, Lorberboym AM. Gaucher disease: assessment of skeletal involvement and therapeutic responses to enzyme replacement. *Skeletal Radiology*. 1997; 26: 687-96.
25. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *British Journal of Radiology*. 2002; 75: A2-A12.
26. Aerts JM, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillieres Clinical Haematology* 1997;10: 691-709

27. Charrow, Joel, et.al. The Gaucher Registry: Demographics and Disease Characteristics of 1698 Patients With Gaucher Disease. Archives of Internal Medicine 2000;160(18):2835-43
28. Vellodi A. Guidelines for management of paediatric Gaucher disease in the United Kingdom. HMSO Publishers;2000

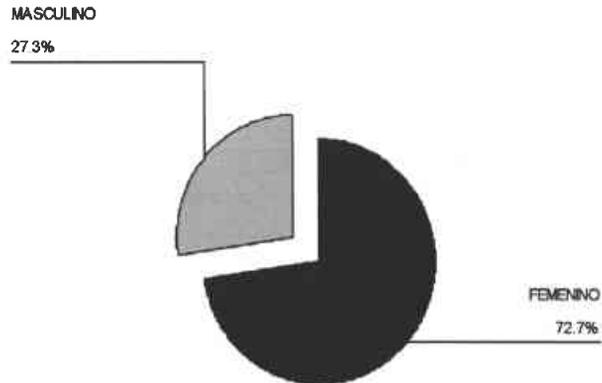
**A N E X O S**

### DISTRIBUCION POR EDAD (MESES)



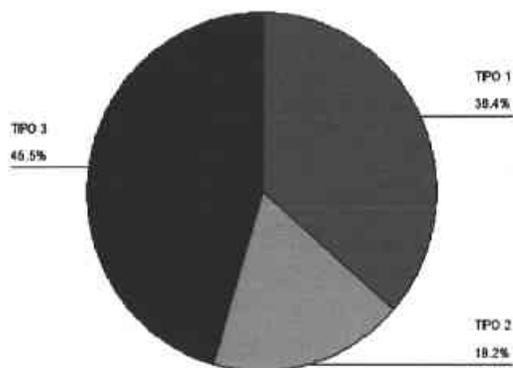
GRAFICA 1

### DISTRIBUCION POR SEXO



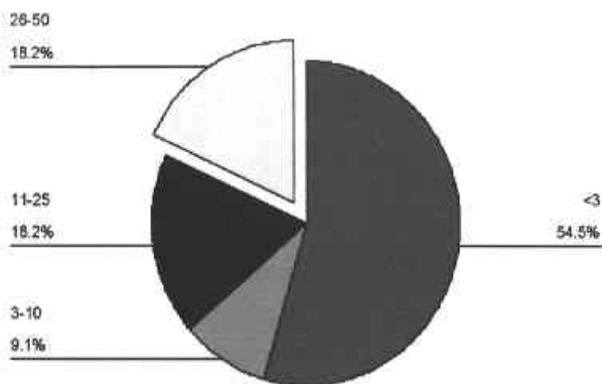
GRAFICA 2

### TIPO DE ENFERMEDAD



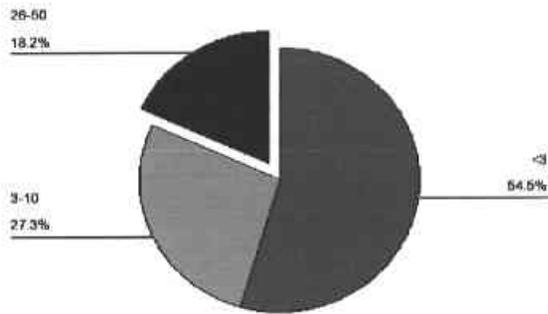
GRAFICA 3

### PESO (PERCENTILAS)



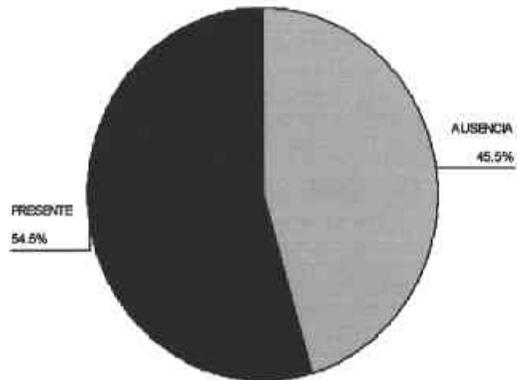
GRAFICA 4

### TALLA (PERCENTILAS)



GRAFICA 5

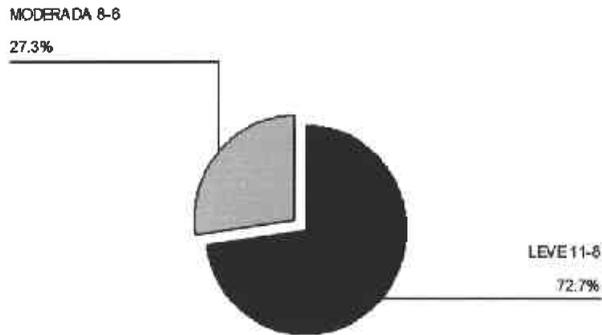
### ALTERACIONES NEUROLOGICAS



GRAFICA 6

## ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

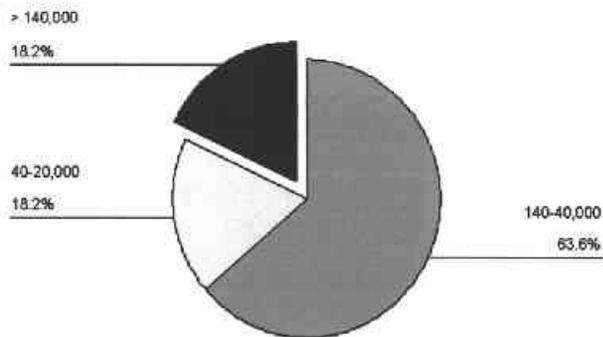
### ANEMIA



GRAFICA 7

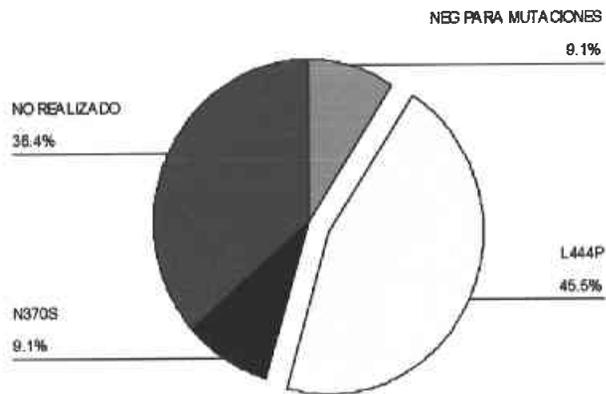
## ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

### PLAQUETARIAS



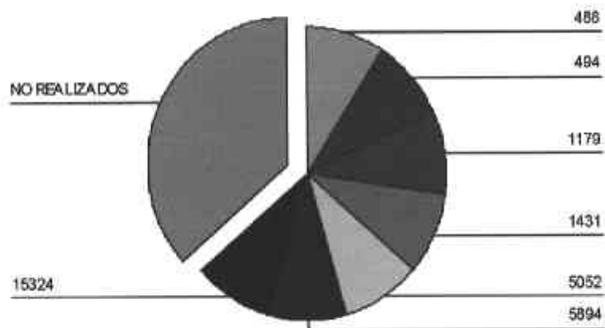
GRAFICA 8

## ANALISIS MUTACIONAL



GRAFICA 9

## NIVELES DE QUITOTRIOSIDASA



NORMAL 8-65 nmol/hr/ml

GRAFICA 10

TABLA 1. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

PACIENTE	TIPO DE ENF.	ALT.NEURO	APRAXIA	ESTRAB	CRISIS	RET PSICO-MOTOR	ESPASTICIDAD	SIGNOS BULBARES
1	2	P	A	P	A	P	P	A
2	1	A	A	A	A	A	A	A
3	1	A	A	A	A	A	A	A
4	3	P	P	P	A	A	P	A
5	1	A	A	A	A	A	A	A
6	3	P	A	A	A	P	A	A
7	3	P	A	A	P	A	A	A
8	3	A	A	A	A	A	A	A
9	2	P	A	A	P	P	A	A
10	1	A	A	A	A	A	A	A
11	3	P	A	A	A	P	A	A

P = Presente

A = Ausente

TABLA 2. ALTERACIONES RADIOLÓGICAS

	ALT. RADIO	INFAR TO OSEO	INF. CORTICO-MEDULAR	OSTEO NECROSIS	COLAP-SO ARTIC.	FX	MATRAZ ERLLEN-M	DEN. OSEA
AUSENTE	1	10	8	6	11	9	2	1
PRESENTE	10	1	3	5	0	2	9	10

**TABLA 3. SOMATOMETRIA**

<b>PACIENTE</b>	<b>EDAD</b>	<b>TIPO</b>	<b>PESO</b>	<b>TALLA</b>
1	7	2	5.7 (<3)	.64 (3-10)
2	21	1	10.8 (10-25)	.75 (<3)
3	172	1	38.5 (<3)	1.48 (3-10)
4	23	3	10.2 (50)	.76 (25-50)
5	88	1	12.3 (<3)	.87 (<3)
6	23	3	8.4 (<3)	.79 (<3)
7	30	3	11.8 (3-10)	.75 (<3)
8	18	3	10.1 (10-25)	.75 (<3)
9	15	2	6.5 (<3)	.67 (<3)
10	80	1	21.0 (25-50)	1.15 (25-50)
11	65	3	15.8 (<3)	1.03 (3-10)

TABLA 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS

PACIENTE	TIPO	VISCERO	NEURO	ANEMIA	TROMBOC	RADIOL	AMO	BIOPSIA	BETA	MUTA	ALELOS	QUITO
1	2	HYE	P	11.0	129000	P	POS		0.06			488
2	1	HYE	A	8.7	142000	P	POS		0			
3	1	HYE	A	8.7	63000	A	POS		0.9	N370S	HOMO	494
4	3	HYE	P	10.8	200000	P	POS		0.03	L444P	HOMO	
5	1	HYE	A	10.3	52000	P		POS	0.38	L444P	HETER	5894
6	3	HYE	P	7.5	34000	P	POS		0.01	L444P	HOMO	1179
7	3	HYE	P	9.2	58000	P	POS	POS	0	L444P	HOMO	15324
8	3	HYE	A	8.1	58000	P	POS	POS	0.03	L444P	HOMO	1431
9	2	HYE	P	6.7	22000	P	POS	POS	0.02			
10	1	HYE	A	8.2	46000	P	POS		0			
11	3	HYE	P	8.2	42000	P	POS		0	IND.	NO DIF.	5052

H= Hepatomegalia

E = Esplenomegalia

P = Presente

A = Ausente

POS = Positivo con células de Gaucher