



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



DR. EDUARDO LICEAGA

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D
DR. EDUARDO LICEAGA**

**INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE GAUCHER EN PACIENTES QUE CURSARON CON
CITOPENIAS Y VISCEROMEGALIAS COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA INICIAL**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

JORGE LUIS GARCÍA MEZA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA

**TUTOR(A) PRINCIPAL DE TESIS:
CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL**

CIUDAD DE MEXICO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO FEBRERO 2020



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.



**INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE GAUCHER EN PACIENTES QUE CURSARON CON
CITOPENIAS Y VISCEROMEGALIAS COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA INICIAL**

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL
ASESOR DE TESIS
JEFE DE HOSPITALIZACION HEMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "EDUARDO LICEAGA"

DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "EDUARDO LICEAGA"

DR. JUAN COLLAZO JALOMA
JEFE SE SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "EDUARDO LICEAGA"



ESTE TRABAJO FUE APOYADO POR LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA" CON CLAVE DE REGISTRO DIR/19/111D/3/063



OF. No./DI/2019/ 222

Ciudad de México a 13 de junio de 2019

DR. JORGE LUIS GARCIA MEZA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se informa a usted que la última versión del Protocolo Titulado: **INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE GAUCHER EN PACIENTES QUE CURSARON CON CITOPENIAS Y VICEROMEGALIAS COMO MANIFESTACIÓN CLINICA INICIAL**, con clave de registro, **DIR/19/111D/3/063** fue presentado al Comité de Investigación de Protocolos Retrospectivos quien dictaminó su **APROBACIÓN** por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

Sin otro particular le envío un cordial saludo.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUIZ
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN

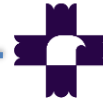
JDCR*ngg



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3842
Con +52 (55) 2789 2000



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por la vida, la salud, los amigos, el amor y por la enseñanza del día a día.

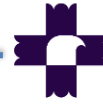
Al Hospital general de México por haberme dado la oportunidad de realizar mi especialización en tan noble institución ya que posee una gran historia y trayectoria formando médicos especialistas y subespecialistas de la mas alta calidad y valor.

A los pacientes en especial a los que forman parte del servicio de hematología, me dejan una gran enseñanza como ser humano, como persona y sobre todo como medico, entender su enfermedad no es fácil y tratarla menos, con dedicación y constancia hemos ganado muchas batallas, algunas otras sean perdido, pero nunca dejamos de luchar; hombro con hombro, lado a lado y juntos salir adelante en este mundo de enfermedades hematológicas, a ellos dedico mi vocación y mi total admiración.

A mis queridos maestros, excelentes profesionales de la salud, maravillosas personas y amigos para ellos mi mas grande admiración y respeto, muchas gracias por haberme recibido en este heroico servicio de hematología, enseñado y entrenado para cada batalla contra los padecimientos hematológicos, gracias por formar parte de mi especialización como medico hematólogo, como ustedes sin duda no hay comparación, me siento muy agradecido y a la vez afortunado de haberlos conocido y de ser parte de la historia que con ustedes formamos en el servicio de hematología del hospital general de México mil gracias por todo maestros.

A mis compañeros y amigos residentes que juntos formamos al noble y respetado servicio de hematología quiero agradecerles por sus enseñanzas y por su amistad, por el compañerismo demostrado y por la lucha que día a día realizamos juntos para aprender lo mejor para cada paciente, que cuando me sentí triste me alegraron el día e hicieron esas noches de guardia mucho mas alegres y llevaderas mil gracias a todos.

A mi familia que incondicionalmente estuvo conmigo en cada paso y en cada día, que aun que a veces me sentía cansado siempre me regalaron una sonrisa y unas palabras de confort y aliento para ser mejor persona y mejor medico en el trato con los pacientes gracias por tanto, quiero agradecer a la persona mas maravillosa que he conocido, al amor de mi vida, que siempre me apoyo incondicionalmente, me alentó e impulso a seguir siempre adelante, me levanto cuando lo necesite y que siempre supo que decir para hacerme sentir mejor, que a pesar del trabajo siempre estuvo para mi, mil gracias Vanesa de todo corazón .



CONTENIDO

Resumen	6
Antecedentes.	7
Planteamiento del Problema.	10
Justificación	10
Objetivo.	11
Materiales y métodos.	11
Aspectos éticos	14
Descripción General del estudio	15
Resultados.	16
Discusión Y conclusiones	30
Referencias bibliográficas	32
Anexos.	35

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad por depósito lisosomal caracterizado por un defecto en la enzima beta-glucocerebrosidasa, lo que causa acumulación de su sustrato glucocerebrósido a nivel de múltiples órganos como hígado, bazo, afección de sistema nervioso, el resultado de la afección de estos órganos es característicamente visceromegalias, citopenias, neuropatía y en algunos casos lesiones osteolíticas. El comportamiento en pacientes adultos es caracterizado principalmente por las complicaciones asociadas a las visceromegalias y las citopenias. La determinación de la beta glucocerebrosidasa con el test de la gota de sangre seca en papel filtro conocido como DBS es hasta este momento el estándar de diagnóstico, la sospecha se establece en pacientes adultos que cursan con citopenias y visceromegalias.

Objetivo: Conocer la incidencia de enfermedad de Gaucher en pacientes que cursaron inicialmente con citopenias y visceromegalias.

Material y métodos: Se analizaron datos de expedientes clínicos de pacientes con citopenias y visceromegalias a los cuales en el abordaje se busco como diagnostico diferencial enfermedad de Gaucher, se estableció la incidencia de la población de nuestro hospital y se elaboro un algoritmo diagnostico para abordaje de citopenias y visceromegalias.

Resultados:

Durante el periodo de estudio se evaluaron 163 pacientes, del total de los 163 casos: 56.4% (n=92) correspondieron al genero femenino y el 43.6 % (n=71) correspondieron al genero masculino, a media de edad general es de 46 años, acorde al genero la media de edad para el genero femenino es de 44 años Y de 48 años para el masculino. En el análisis se estableció una frecuencia para trombocitopenia inmune primaria TIP n=29 (18%), el mieloma múltiple MM n=17 (10%), síndrome mielodisplásico SMD n=16 (10%), anemia aplasia AA n=16 (10%), anemia hemolítica autoinmune AHAI n=10 (6%), Linfoma no Hodgkin LNH n=10 (6%), leucemia linfocítica aguda LAL n=9 (6%), enfermedad hepática n=8 (5%), mielofibrosis primaria MFP n=8 (5%), leucemia mielocítica aguda LAM n=5 (3%), lupus eritematoso sistémico LES n=5 (3%), anemia megaloblástica AM n=3 (2%), linfoma Hodgkin LH n=3 (2%), síndrome anti fosfolípido SAAF n=3 (2%), Fisher Evans n=2(1%), trombocitemia esencial TE n=2(1%), adenocarcinoma n=2 (1%), hepatitis n=2 (1%), gastritis autoinmune n=2(1%),ca pulmón n=1(1%), SIDA n=1 (1%), sarcoidosis n=1 (1%), hemoglobinuria paroxística HPN n=1 (1%),Tricoleucemia n=1 (1%).Gaucher EG n=4 (2%).

Conclusiones: La frecuencia de la enfermedad de Gaucher en la población adulta es del 2% en nuestra población de los pacientes que cursaron inicialmente con citopenias y visceromegalias, la utilización del test DBS después de excluir otras enfermedades es indispensable para establecer el diagnóstico de enfermedad de Gaucher.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher, Citopenias, Visceromegalias, test DBS.

ANTECEDENTES

El concepto de enfermedad por almacenamiento lisosomal se estableció en 1963 por H.G. HERS describiendo la enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II) y Philippe Charles Ernest Gaucher (1854-1918) fue un dermatólogo pionero que presentó su tesis doctoral en 1882 cuando aun era estudiante de la universidad de París “hipertrofia de bazo con rasgos leucémicos” se consideraba como un cáncer de bazo, no fue hasta 1965 que se conoció la naturaleza de la enfermedad de Gaucher.¹

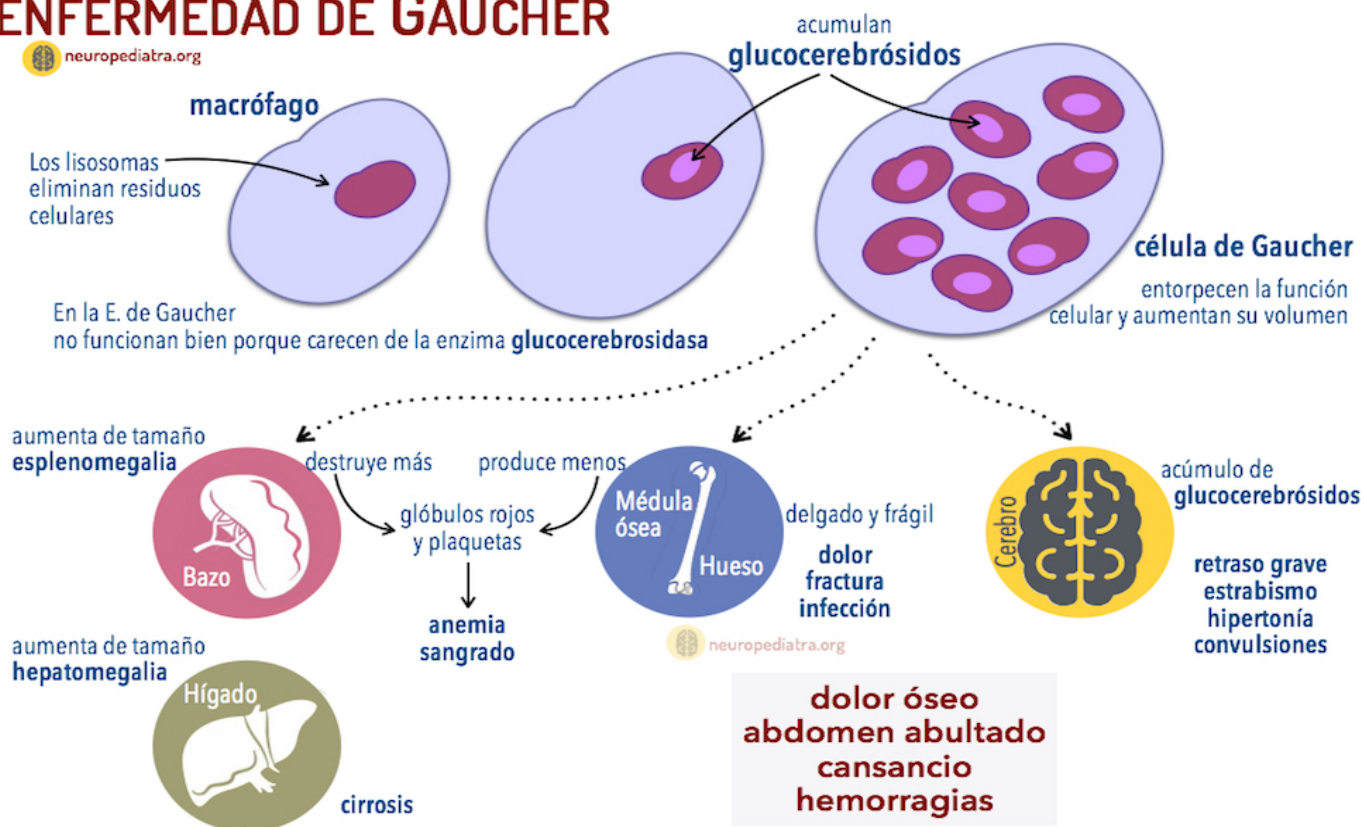
La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno genético raro, autosómico recesivo, es causada por una deficiencia de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCasa), que conduce a un a acumulación de su sustrato, en macrófagos. En la población general, su incidencia es de aproximadamente 1/40, 000 a 1/60,000 nacimientos, aumentando a 1/800 en los judíos Ashkenazi, esta estadística es principalmente en niños EG tipo 1 y 2.¹

En la revista de medicina interna de Francia publicada en SEVIER se discute el artículo “enfermedad de gaucher tipo 3, una entidad exclusiva del adulto donde se presentan las características clínicas de una paciente de 22 años con citopenias, visceromegalias y sangrado transvaginal sin causa aparente a lo cual se indico la realización de prueba de detección gota gruesa en papel filtro seco (DBS) encontrándose EG.²

-Enfermedad esquelética: se manifiesta como osteonecrosis avascular aguda, infarto medular, osteopenia, osteoporosis, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas y restricción de crecimiento, en el tejido óseo se ha encontrado a la célula de Gaucher que como se describió anteriormente son macrófagos cargados de glucocerebrósido ocasionado por defecto en la GCasa por mutaciones en el gen GBA 1 que se encarga de sintetizar esta enzima.³ La afección neuropática se ha asociado a la presencia de un alelo mutado el alelo L444P en el gen GBA1 (cambio de leucina por prolina posición 444).⁴

-La enfermedad visceral y hematológica: la acumulación de células de Gaucher en el hígado y el bazo da como resultado hepatomegalia-esplenomegalia masiva con distensión abdominal⁵. En cuanto a la detección y sospecha diagnóstica el enfoque basado en la prueba gota de sangre seca en papel filtro (DBS) esta se validó por primera vez en Gaslini un Laboratorio molecular que es un centro de referencia italiano para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con EG.⁶ El diagnóstico de certeza, una vez sospechada la enfermedad se debe de realizar con la determinación de la actividad de la GCasa, comprobando disminución del 15% de la actividad enzimática, posteriormente se deben realizar análisis molecular para determinar el subtipo de EG con detección del alelo mutado.⁷ En el estudio del Dr. Luis Carbajal y cols, “Epidemiología de enfermedad de Gaucher en México” redacta la detección de 63 paciente con citopenias y visceromegalias mediante la prueba y confirmación posterior de las mutaciones específicas del gen GBA 1 y específicamente el alelo L444 para determinar el subtipo de EG.⁸

ENFERMEDAD DE GAUCHER



En la búsqueda de las mutaciones mas frecuentes se han detectado más de 300 mutaciones, incluidas las mutaciones puntuales, las eliminaciones, las inserciones, las aberraciones de empalme y varios reordenamientos, se han descrito en la región del gen *GBA1* como la causa de la EG^{9,10}

Una vez establecido el diagnostico ya podemos comenzar con el tratamiento, la primera publicación de la terapia enzimática de reemplazo (ERT) fue descrita en un Hospital de Mumbai, que describió a un niño de 5 años que comenzó a recibir alfa-glucocerebrosidasa derivada de placenta humana en 1999.¹¹ Posteriormente, en el año 2002, los pacientes que inicialmente estaban siendo tratados con alfa-glucocerebrosidasa pasaron a la terapia con imiglucerasa medicamento ya sintético. La terapia ERT ha demostrado y ha quedado muy claro que muchos de los síntomas y signos de EG como hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y, a menudo, afectación esquelética o pulmonar, responden adecuadamente a esta terapia.^{13,14}

En este momento, dos nuevas preparaciones de enzimas están en etapas avanzadas de desarrollo: velaglucerasa-alfa (h-GCB, Shire Human Genetic Therapies, MA, EE. UU.) Y taliglucerasa-alfa (pr-GCD, Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israel).^{17,18} Taliglucerasa-alfa es una β -glucocerebrosidasa ácida humana fabricada en células de raíz de zanahoria.^{19,20}

La taliglucerasa tiene la misma secuencia de aminoácidos del núcleo que la imiglucerasa,²¹ Tanto la velaglucerasa como la taliglucerasa tienen residuos terminales de manosa más altos, y se ha sugerido que estos pueden mejorar la orientación in vivo al sistema de macrófagos. Como conclusión la sospecha clínica, confirmación diagnostica y el adecuado tratamiento mejoran la calidad de vida a largo plazo de los pacientes.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México no se conoce con exactitud la incidencia de la enfermedad de gaucher, ya que no se realiza el diagnóstico los pacientes que cursan con citopenias y visceromegalias asociadas a esta enfermedad, podría ser por falta de sospecha de la entidad clínica tanto de los médicos de primer contacto como en el servicio de hematología, por la baja prevalencia de dicha enfermedad. Se busca descartar otras causas de esplenomegalia y citopenias como primeras posibilidades: síndromes linfoproliferativos, mielofibrosis, enfermedades autoinmunes, se debe de contar con un algoritmo diagnóstico que oriente al personal de salud hacia la identificación de la causa de citopenias y visceromegalias incluyendo en el la EG.

Un diagnóstico tardío ocasiona daño crónico a órganos internos así como también podría haber afección del sistema nervioso central y periférico, en algunos casos se ha reportado afección testicular, por lo que es necesario agotar todos los recursos necesarios para establecer el diagnóstico de nuestros pacientes y de ser positivo el test DBS se estaría tratando el déficit enzimático y así dando la oportunidad de una mejor calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher, por lo que en nuestro servicio se pretende determinar la incidencia de EG en pacientes con citopenias y visceromegalias.

3.- JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Gaucher es una entidad la cual se encuentra poco diagnosticada en nuestro país, no se cuenta con una base de datos de registro para los casos sospechosos o el reporte de los casos definitivos, por lo que la incidencia en nuestra población esta pobremente establecida, la mayoría de los casos de EG se diagnostican en la infancia ya que el apoyo para realizar la prueba en adultos es limitado y se justifica solo en aquellos casos que cursen con citopenias y visceromegalias.

Debido a que los diagnósticos diferenciales tanto de las citopenias como las organomegalias son diversos (enfermedades autoinmunes, neoplasias linfoproliferativas, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis primaria) se requieren de una serie de pruebas básicas incluidas en un algoritmo diagnóstico que oriente al clínico ante la sospecha de EG.

OBJETIVOS:

Objetivo General	
Conocer la incidencia de enfermedad Gaucher tardía basados en la presencia de organomegalias (hepatomegalia, esplenomegalia) al igual que citopenias causadas por EG.	
Objetivos específicos	
	<ul style="list-style-type: none">-Establecer las principales causas de citopenias y visceromegalias en nuestra población adulta del servicio de hematología en base a los resultados obtenidos del expediente clínico como diagnostico final del abordaje.-La enfermedad de Gaucher se detecta con la prueba DBS por lo que se establecerá la cuando aplicar la prueba en búsqueda de EG en adultos.-Brindar una recomendación para identificar mas casos de enfermedad de Gaucher en los adultos con visceromegalias y citopenias-Realizar con base a los resultados obtenidos un algoritmo diagnostico que oriente al clínico en cuando sospechar y realizar la prueba de EG.

Tipo de estudio

Retrospectivo, Observacional, Descriptivo, Transversal

Universo de estudio

Se analizaron los datos de los expedientes clínicos de pacientes abordados en el servicio de hematología los cuales el motivo de ingreso al servicio fue citopenias y visceromegalias, y como diagnostico diferencial se busco intencionadamente enfermedad de Gaucher, para determinar la incidencia de esta enfermedad en nuestra población adulta y establecer las causas principales de citopenias y visceromegalias en nuestra población.

Criterios de selección

Pacientes con expediente clínico completo abordado en el servicio de hematología por citopenias y visceromegalias buscando en el diagnóstico diferencial enfermedad de Gaucher.

Criterio de Inclusión

Clínicos	<ul style="list-style-type: none">-Se evaluarán registros clínicos de pacientes atendidos en el servicio de hematología cuyo motivo principal de ingreso o consulta fue el protocolo de estudio por visceromegalias y como hallazgo curso con citopenias al momento del diagnóstico.-Registros de casos mayores de 18 años y menores de 65 años-Identificación de la causa tanto de visceromegalias como de citopenias, anotada en los registros clínicos.
-----------------	--

Criterios de Exclusión

Clínicos	<ul style="list-style-type: none">-Registros de pacientes con enfermedad crónicas que condicionen organomegalias, esplenomegalia, secuestro esplénico.-Registros de la presencia de blastos en sangre periférica que hagan sospechar de leucemia o mielofibrosis-Registros de Pacientes ya conocidos con enfermedad de Gaucher-Registros de Pacientes con registros incompletos en el expediente clínico-Registros de Pacientes que murieron durante el abordaje y no se concluyó diagnóstico
-----------------	---

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CÓDIGO O VALOR
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenina.	Femenino/Masculino	Nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
Edad	Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.	Años	Cuantitativa Discontinua	El que aparece
Test positivo DBS	Test beta-glucocerebrosidasa	PCR	Cualitativa discontinua	UI/dl
esplenomegalia	Aumento del tamaño del bazo mas 13 cm	centímetros	Cuantitativa dicotómica	El que aparece
Anemia presente al diagnostico	Descenso de la cifra de hemoglobina 14 g/dl para hombres y 12 g/dl para mujeres	g/dl	Cuantitativa continua	Nivel de corte menos de 11g/dl
Trombocitopenia	Descenso de la cifra de plaquetas por debajo de 150 000	Plaquetas /mm ³	Cuantitativa continua	Menor de 100 000 cel /mm ³
hepatomegalia	Aumento del tamaño del bazo mas 13 cm	centímetros	Cuantitativa dicotómica	El que aparece
vcm	Volumen corpuscular medio	fl/dl	Cuantitativa dicotómica	El que aparece

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron los pacientes subsecuentes de la consulta externa y de hospitalización del servicio de hematología con abordaje de diagnóstico por citopenias y visceromegalias que contaban con expediente clínico completo, a los cuales se realizaron pruebas de laboratorio y gabinete para establecer citopenias y visceromegalias así como análisis de médula ósea para detección de células de Gaucher, y se detectaron los pacientes que resultaron positivos para test de Gaucher, se estableció la edad, el sexo, grado de anemia y trombocitopenia, así como las visceromegalias (hepato o esplenomegalia) se registraron los datos en la hoja de recolección y se transcribieron a una hoja de cálculo del programa de Microsoft Excel para Mac 2017 versión 15.32

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos en las variables categóricas se presentan en número absoluto de casos y porcentaje (n (%)), y las variables cuantitativas con la media y desviación estándar (DE) se realizaron pruebas cruzadas con las variables específicas de anemia y trombocitopenia para establecer la prevalencia de las enfermedades que presentaban esta alteración, así también se sumó las visceromegalias y se estableció el porcentaje y el número total de casos que presentaba estas características. Al final se determinó la prevalencia de la enfermedad de Gaucher en nuestra población analizada, los datos se analizaron con el programa SPSS versión 25.0

RECURSOS DISPONIBLES Y ASPECTOS ÉTICOS

Recursos humanos y materiales disponibles en el servicio de hematología del hospital general de México.

Expedientes clínicos de pacientes, revisados con un alto grado de confidencialidad y los resultados obtenidos son utilizados para fines académicos y de investigación.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

I.- Se seleccionaron los pacientes con expedientes clínicos completos que se presentaron en la consulta y hospitalización del servicio de hematología del Hospital General de México "Eduardo Liceaga"

II.- Se realizó búsqueda de expedientes completos con diagnósticos finales para establecer la asociación de la enfermedad y de las citopenias con visceromegalias y aquellos casos de enfermedad de Gaucher.

III. - Se llenó hoja de recolección de datos

IV.- Se capturaron, procesaron y analizaron los resultados

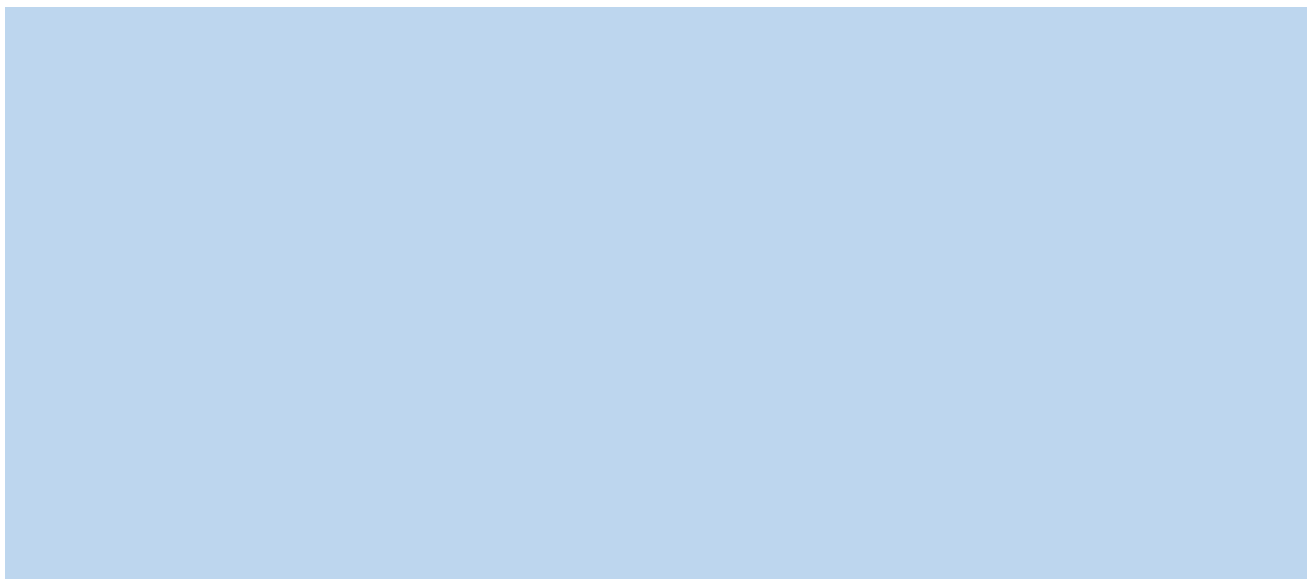
V.- Se presentaron los resultados en tablas y figuras

VI.- Se hicieron las conclusiones pertinentes de la investigación

VII.- Se presentó como tesis para obtener el título de especialista en Hematología

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 163 casos, 56.4% (n=92) correspondieron al género masculino y 43.6% (n=71) al género femenino. La media de edad fue de 46 años (rango de 1 a 87 años), sin existir una diferencia significativa entre los géneros (44 años versus 48 años, $p=0.229$ 95% IC). La principal manifestación individual fue la anemia (n=79, 48.5%) seguido de la trombocitopenia (n=38, 23.3%), al combinar los dos valores, un 22.7% (n=37) cursaron inicialmente con anemia y posteriormente con trombocitopenia a diferencia de aquellos con trombocitopenia inicial, los cuales desarrollaron anemia posterior en un 1.8% (n=3). Al dividir a los pacientes acorde a un rango de edad, la mayoría de los casos se encontraron entre los 35 y 60 años (45.4%), seguido de los pacientes entre 11 y 35 años (28.8%) y finalmente aquellos por encima de los 60 años (23.9%). En cuanto al género, la mayor parte mostró un comportamiento homogéneo en los diferentes rangos de edad, a excepción del grupo entre 11 y 35 años en donde predominaron los casos del género femenino (63.8 % versus 23.9%). La asociación de la edad con el género se describe en la **Tabla 1.0**.



Grafica 1.- distribución de edad

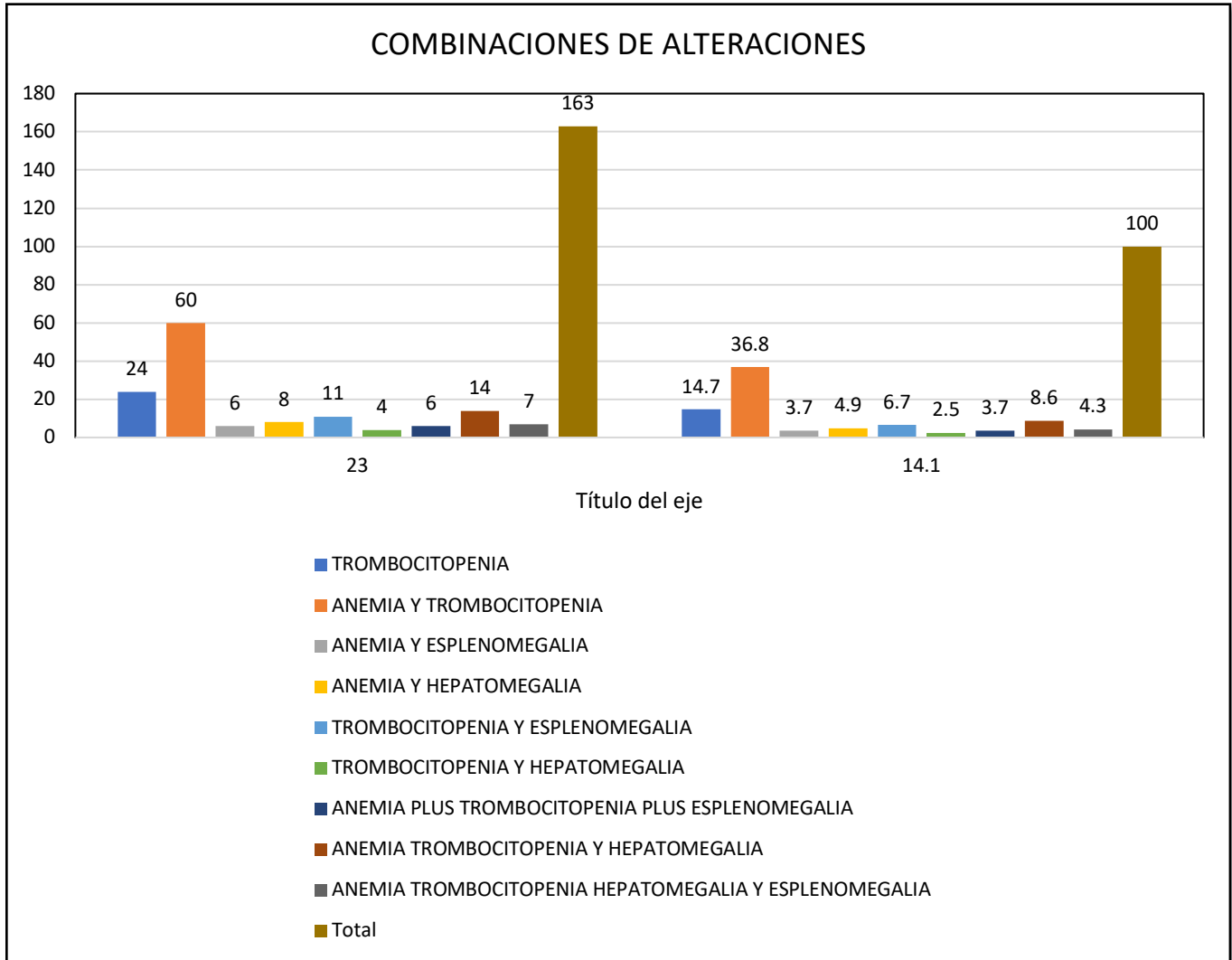
Genero		Frecuencia	Porcentaje
	Femenino	92	56.4
	Masculino	71	43.6
	Total	163	100.0

Tabla 1 frecuencia y porcentaje de genero.

Al evaluar la afección a diversos órganos solo un paciente se asoció con hepato-esplenomegalia como manifestación inicial (0.6%), un caso presentó lesión infiltrativa en cuerpos vertebrales y un caso curso con fractura de clavícula sugerente de malignidad (0.6%). Al analizar las alteraciones las cuales no fueron el motivo principal de consulta, el hallazgo principal fue trombocitopenia (n=38, 23.3%) seguido de dolor óseo (n=25, 15.3%), esplenomegalia (n=28, 17.2%) y hepatomegalia (n=14, 8.6%). Un total de 17.2% de los pacientes (n=28) solo contaban con una manifestación al diagnóstico. Finalmente, al combinar tanto la alteración inicial junto con los hallazgos clínicos o de laboratorio (alteración secundaria) se identificó que la manifestación más frecuente fue anemia/trombocitopenia (n=60, 36.8%) seguido de anemia/trombocitopenia/hepatomegalia (n=14, 8.6%) y trombocitopenia/esplenomegalia (n=11, 6.7%). Las diferentes combinaciones se describen en la **Tabla 2.0**.

Al analizar todas las variables la combinación mas frecuente fue de anemia y trombocitopenia con una frecuencia de 60 (36.8%), seguido de trombocitopenia con una frecuencia de 24 (14.7%),seguido se anemia frecuencia 23 (14.1%),anemia +trombocitopenia + hepatomegalia frecuencia n=14 (8.6%), trombocitopenia y esplenomegalia frecuencia n=11 (6.7%), anemia y hepatomegalia n=8 (4.9%), anemia+ trombocitopenia+ hepato-esplenomegalia n= 7 (4.3%),anemia y esplenomegalia n=6 (3.7%), anemia+ trombocitopenia + esplenomegalia n=6 (3.7%) y trombocitopenia y hepatomegalia n=4 (2.5%)

Tabla 2 Combinaciones de alteraciones		Frecuencia	Porcentaje
	ANEMIA	23	14.1
	TROMBOCITOPENIA	24	14.7
	ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA	60	36.8
	ANEMIA Y ESPLENOMEGALIA	6	3.7
	ANEMIA Y HEPATOMEGALIA	8	4.9
	TROMBOCITOPENIA Y ESPLENOMEGALIA	11	6.7
	TROMBOCITOPENIA Y HEPATOMEGALIA	4	2.5
	ANEMIA PLUS TROMBOCITOPENIA PLUS ESPLENOMEGALIA	6	3.7
	ANEMIA TROMBOCITOPENIA Y HEPATOMEGALIA	14	8.6
	ANEMIA TROMBOCITOPENIA HEPATOMEGALIA Y ESPLENOMEGALIA	7	4.3
	Total	163	100.0



Grafica número 2.- frecuencias y porcentajes

Se establecieron la prevalencia de las enfermedades por diagnostico final en la figura numero 3 y la frecuencia en nuestra población.

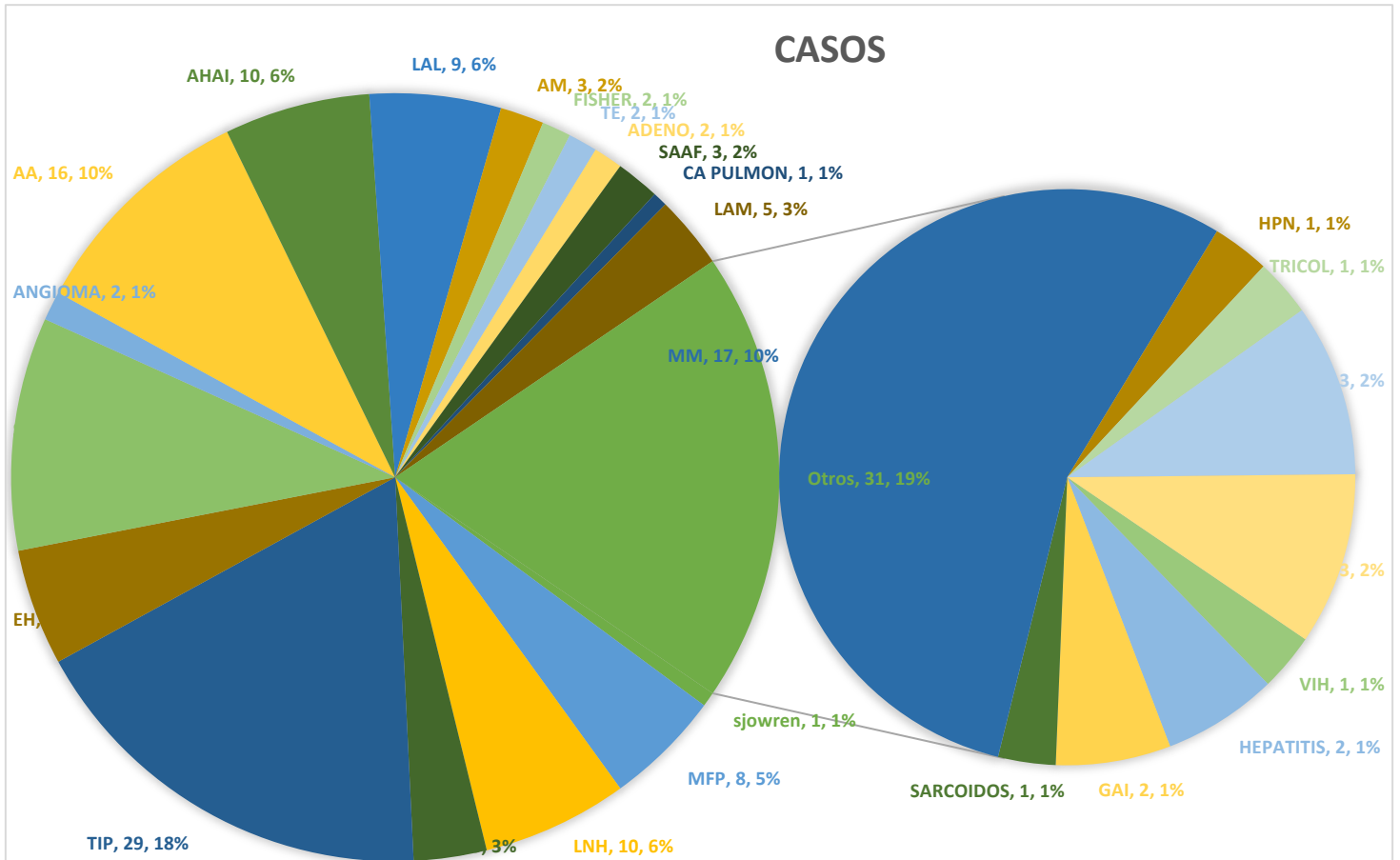


Figura 3. frecuencia y prevalencia de casos por enfermedad.

En el análisis se estableció una frecuencia para trombocitopenia inmune primaria TIP n=29 (18%), el mieloma múltiple MM n=17 (10%), síndrome mielodisplásico SMD n=16 (10%), anemia aplasia AA n=16 (10%), anemia hemolítica autoinmune AHAI n=10 (6%), Linfoma no Hodgkin LNH n=10 (6%), leucemia linfocítica aguda LAL n=9 (6%), enfermedad hepática n=8 (5%), mielofibrosis primaria MFP n=8 (5%), leucemia mieloide aguda LAM n=5 (3%), lupus eritematoso sistémico LES n=5 (3%), anemia megaloblástica AM n=3 (2%), linfoma Hodgkin LH n=3 (2%), síndrome anti fosfolípido SAAF n=3 (2%), Fisher Evans n=2 (1%), trombocitemia esencial TE n=2 (1%), adenocarcinoma n=2 (1%), hepatitis n=2 (1%), gastritis autoinmune n=2 (1%), ca pulmón n=1 (1%), SIDA n=1 (1%), sarcoidosis n=1 (1%), hemoglobinuria paroxística HPN n=1 (1%), Tricoleucemia n=1 (1%), Gaucher EG n=3 (2%). Así se establece que la enfermedad de gaucher en nuestra población fue del 2%.

Trombocitopenia. El conteo medio de plaquetas fue de 110,030 x 103/mcl (rango de 1000 – 1,161,000 x 103/mcl). Al estratificar acorde a la severidad de la trombocitopenia, la mayor parte de los pacientes contaron con cifras menores de 30 x 103/mcl (n=68, 41.7%) seguido de aquellos casos con cifras entre 99 – 450 x 103/mcl (n=60, 36.8%), casos entre 30 a 99 x 103/mcl (n=30, 18.4%) y finalmente un 5% curso con trombocitosis (n=31). Al evaluar por género, todos los casos con una alteración significativa en su mayoría correspondieron al género femenino (<30 x 103/mcl: 61.8% versus 38.2%, 30 a 50 x 103/mcl; 66.7% versus 33.3%, > 450 x 103/mcl; 100% versus 0%). Combinando con la edad, no se identificó una diferencia significativa entre la media de edad entre cada uno de los grupos de cifras de plaquetas (p=0.133, 95% IC). Al asociar los valores de plaquetas con las Organomegalias solo un caso (1.5%) con cifras menores de 30 x 103/mcl cursó con hepatomegalia/esplenomegalia, al igual que solo un caso (1.5%) presentó trombocitopenia y lesiones óseas. La mayor asociación de la trombocitopenia fue con la anemia (48.5%).

Anemia. La cifra media de hemoglobina fue de 7.6g/dl (rango de 1.3-18g/dL), con una media de volumen corpuscular medio de 95.17fl (rango de 57 a 147 fl), esta media de hemoglobina fue mayor en pacientes del género masculino en comparación con el femenino (9.5g/dl, versus 8.7g/dL) sin demostrar ser significativa, a su vez la media del volumen corpuscular fue de 95fl para ambos géneros. Al analizar la media acorde al rango de edad, esta fue menor en los casos por debajo de los 10 años (7.6g/dl) al igual que en aquellos por encima de los 60 años (8.3g/dl), manteniéndose estable en el grupo de adultos (media de 9g/dL). Al evaluar la media de hemoglobina en conjunto con Organomegalias, los pacientes con hepatomegalia y/o esplenomegalia mostraron una cifra de hemoglobina menor (8.5g/dl) en comparación con aquellos sin visceromegalias (9,3g/dl). A pesar de esto no existió una diferencia significativa de los niveles tanto en los casos con Organomegalias (p=0.184, 95% IC [-.35797- 1.85373]) al igual que no existió diferencia en cuanto al Volumen corpuscular medio en los casos de visceromegalias (p=0.607, 95% IC [-5.52118 – 3.23533]). La media de hemoglobina acorde a los diferentes rangos de edad se describe en la **Tabla 3.0**.

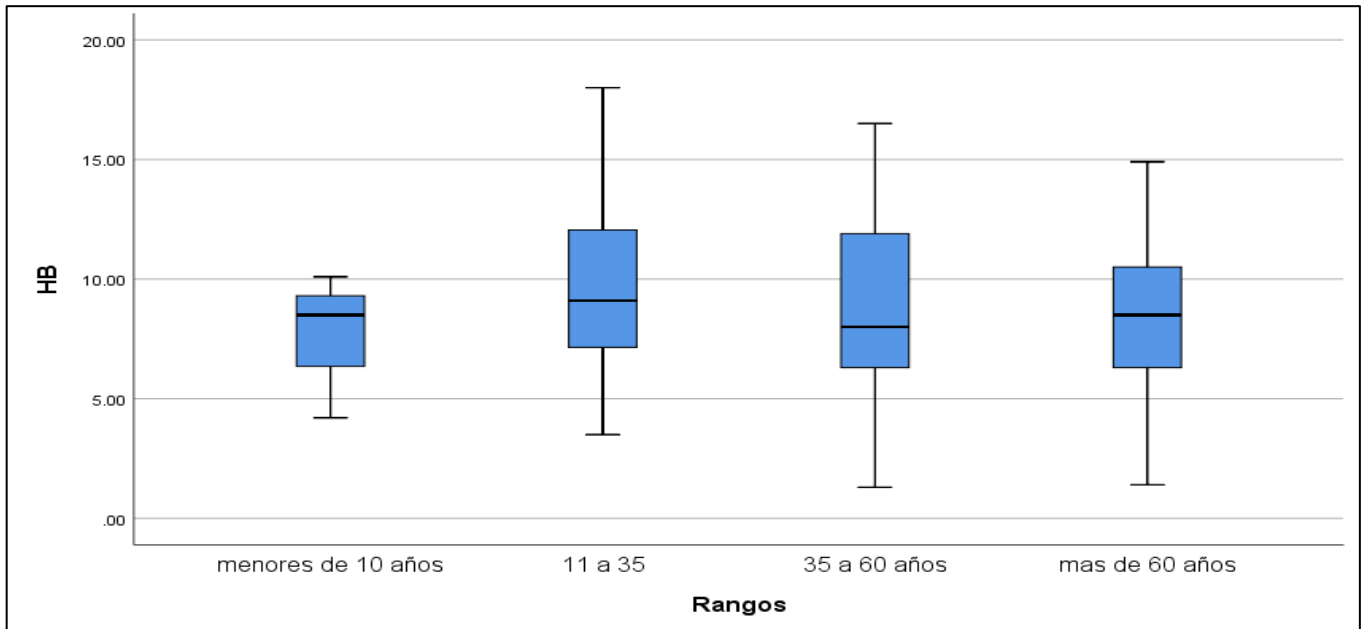


Diagrama de cajas y bigotes 3.-Al analizar los datos clínicos como los niveles de hemoglobina distribuidos con la edad de Los pacientes

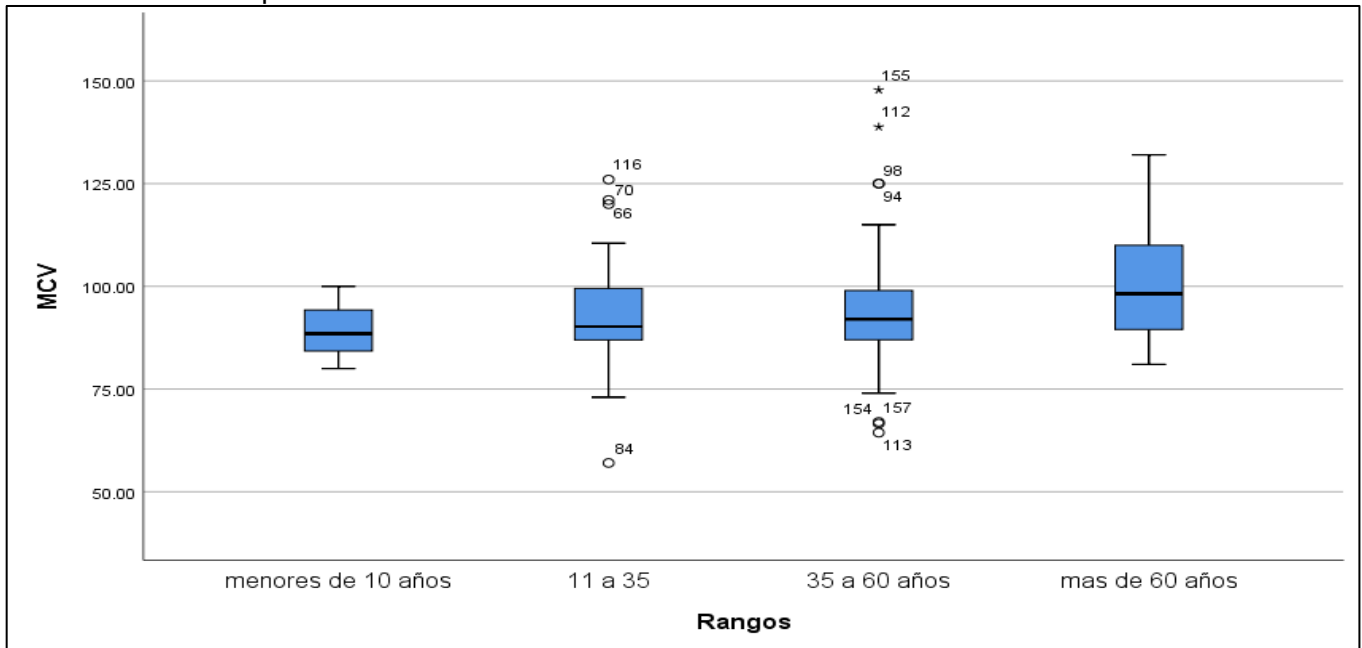


Diagrama de cajas y bigotes 4. Al analizar la distribución del volumen corpuscular medio con los rangos de edad se obtuvieron los siguientes resultados representados en la tabla numero 4

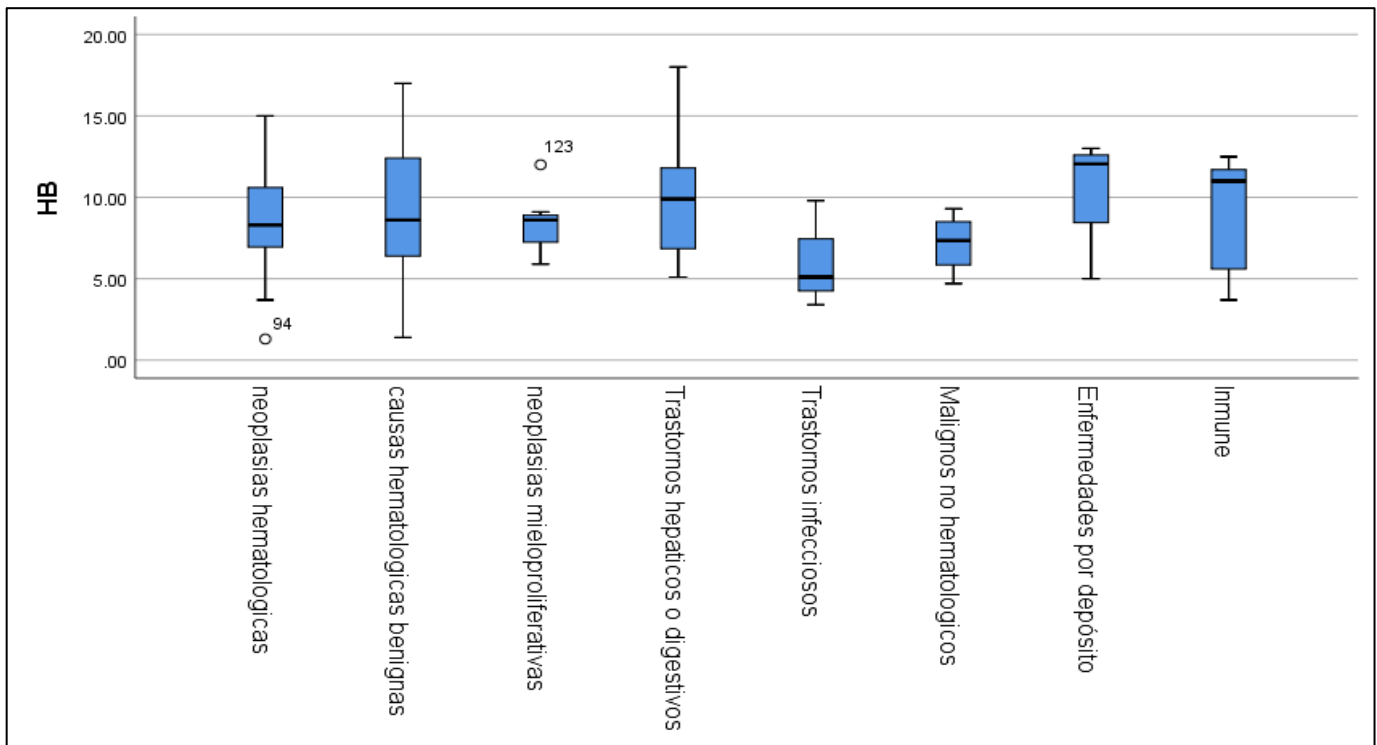


tabla numero 5. Se representan los niveles de hemoglobina por grupo de padecimientos como neoplasias hematológicas en el medio de hemoglobina 7.6 g/fl , causas hematológicas benignas 8g/dl, neoplasias mieloproliferativas Hb 7g/dl, trastornos hepáticos o digestivos Hb 9g/dl , trastornos infecciosos Hb 6g/dl neoplasias no hematológicas Hb 7.5g/dl , enfermedades por deposito Hb 11 g/dl enfermedades autoinmunes Hb 10g/dl .

Organomegalias. Del total de paciente, el 34.4% (n=56) presentó Organomegalias al momento el diagnóstico. Al evaluar la cifra de hemoglobina esta fue ligeramente menor en aquellos casos con esplenomegalia en comparación con pacientes sin visceromegalias (8.5gramos versus 9.3gramos), sin ser estadísticamente significativa (p=0.184, 95% IC). Al evaluar el volumen corpuscular medio, no existió tampoco una diferencia entre os dos grupos (95 versus 94fl) al evaluar los diferentes parámetros bioquímicos no se identificó diferencias significativas entre los niveles de sodio (136mEq/L versus 136mEq/L, 0.736, 95% IC, [-1.4220-2.0057]), ALT (41.3 versus 44 U/L, p=0.746, 95% IC, -308.47 a 69.48) y DHL (521 versus 675 U/L, p=0.214, 95% IC, -1.584 a -.1348). A diferencia del lactato deshidrogenasa, si se mostraron diferencias significativas entre los niveles de Bilirrubinas entre los dos grupos (1.26 versus 2.12, 95% IC, p=0,020 [1.58 a -.134]) y la fosfatasa alcalina (p=0.008, 95% IC [-89.03 a -13.26]). La diferencia entre los niveles de Fosfatasa alcalina se describe en la **Tabla 4.0**. Al analizar los parámetros bioquímicos solo se identificó una diferencia entre los niveles de bilirrubina entre los pacientes con alteraciones hematológicas de aquellos con otro diagnóstico (p=0.004, 95% IC). Las diferencias de medias de los diferentes parámetros bioquímicos se describen en la **Tabla 5.0**.

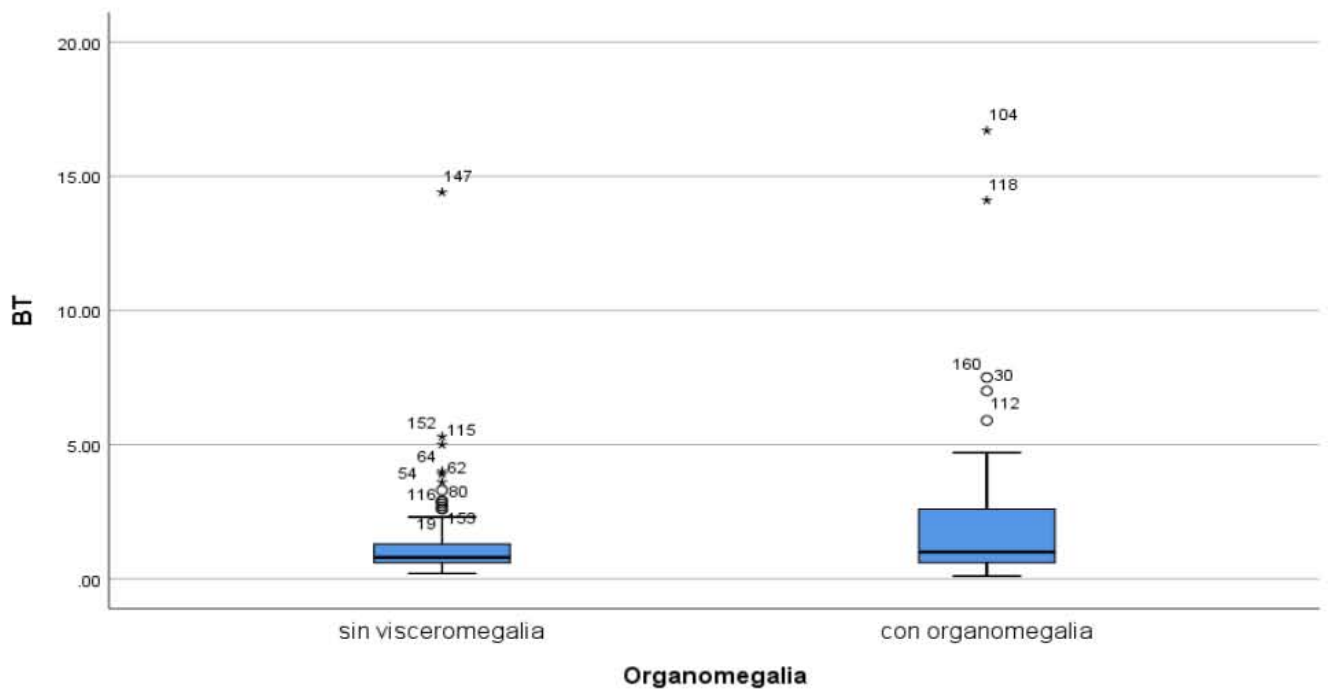
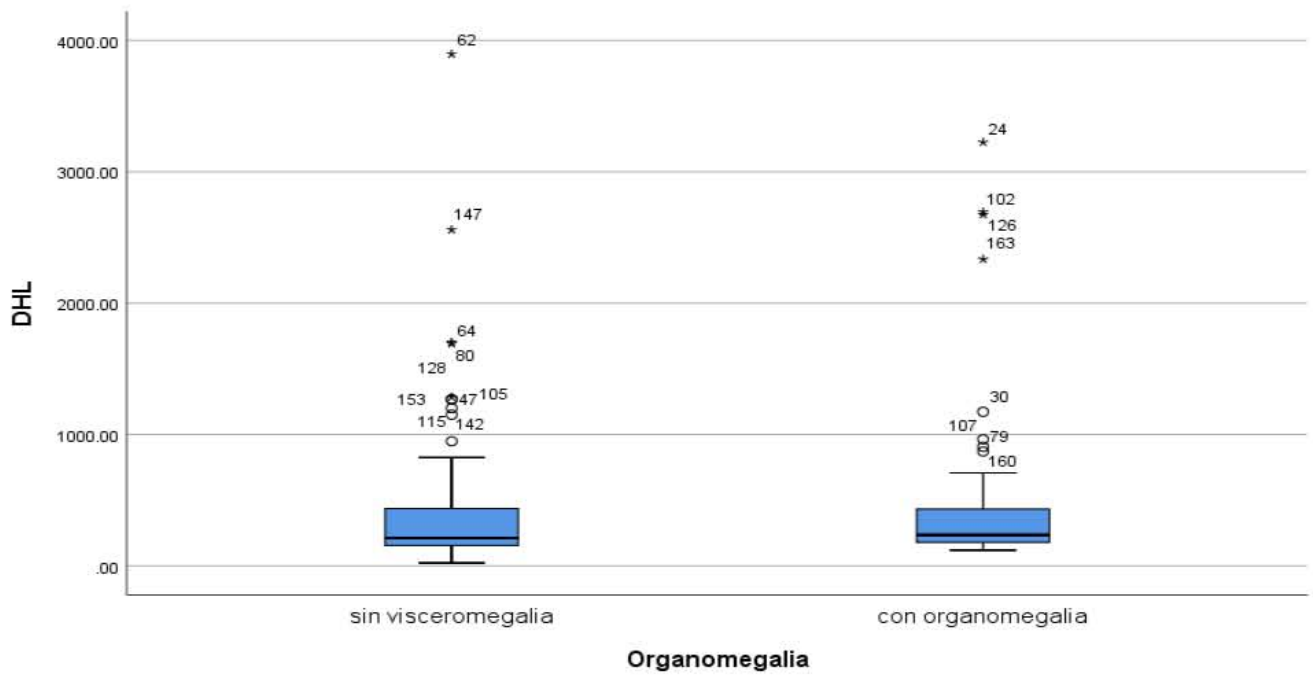


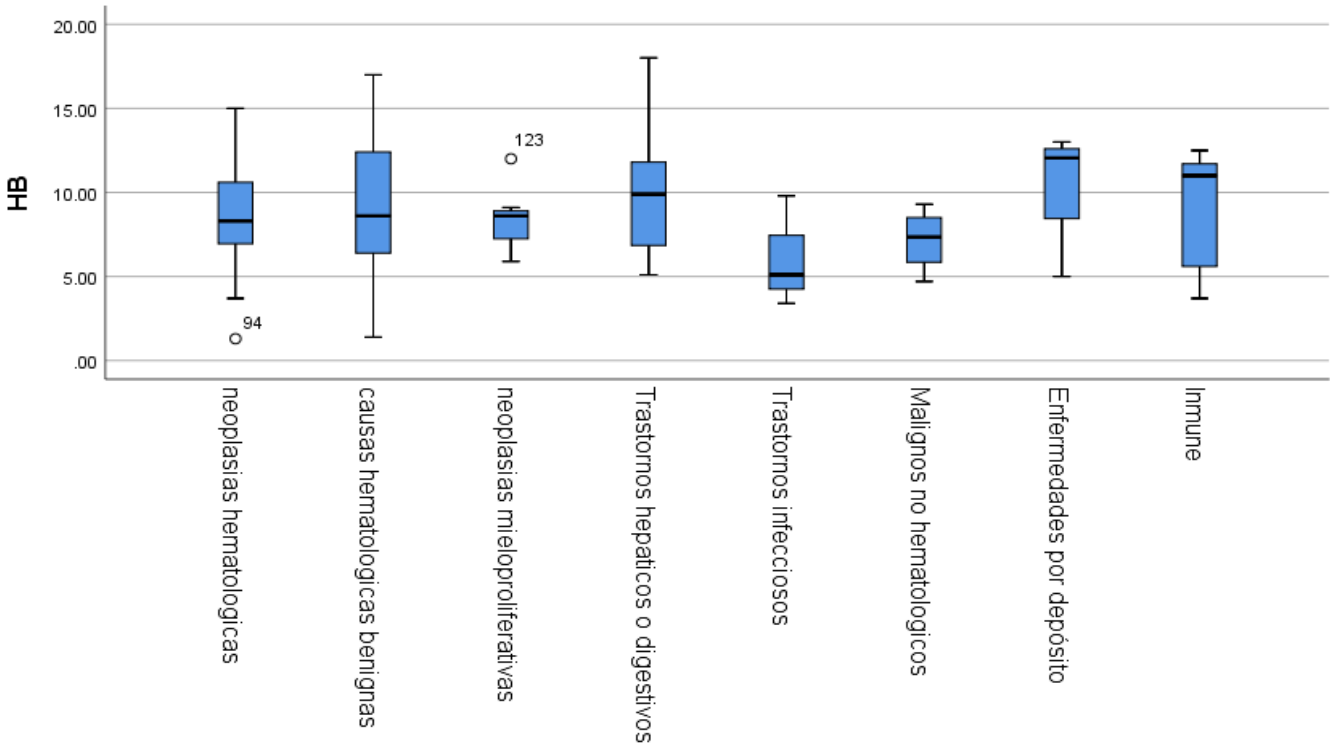
TABLA 6. ORGANOMEGALIAS

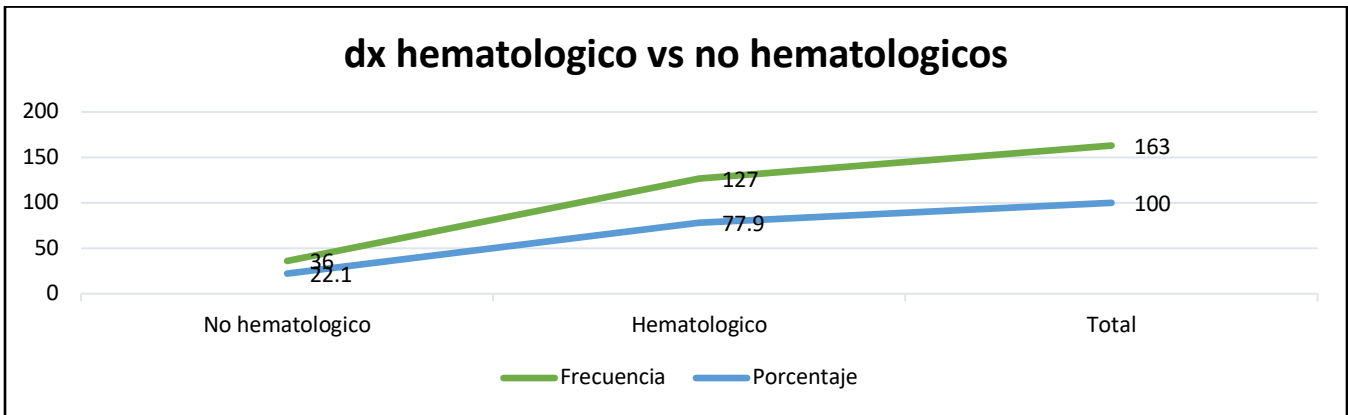
Tabla cruzada Organomegalias y tipos de diagnósticos											
		Tipos de diagnósticos									Total
		neoplasias hematológicas	causas hematológicas benignas	neoplasias mieloproliferativas	Trastornos hepáticos o digestivos	Trastornos infecciosos	Malignos no hematológicos	Enfermedades por depósito	Inmunológicas		
Organomegalias	sin visceromegalias	Recuento	30	60	2	6	2	0	1	6	107
		% Organomegalias	28.0%	56.1%	1.9%	5.6%	1.9%	0.0%	0.9%	5.6%	100.0%
		% dentro de Tipos de DX	68.2%	77.9%	28.6%	40.0%	66.7%	0.0%	25.0%	66.7%	65.6%
		% del total	18.4%	36.8%	1.2%	3.7%	1.2%	0.0%	0.6%	3.7%	65.6%
	con organomegalias	Recuento	14	17	5	9	1	4	3	3	56
		% dentro de Organomegalias	25.0%	30.4%	8.9%	16.1%	1.8%	7.1%	5.4%	5.4%	100.0%
		% dentro de Tipos de DX	31.8%	22.1%	71.4%	60.0%	33.3%	100.0%	75.0%	33.3%	34.4%
		% del total	8.6%	10.4%	3.1%	5.5%	0.6%	2.5%	1.8%	1.8%	34.4%
Total	Recuento	44	77	7	15	3	4	4	9	163	
	% dentro de Organomegalias	27.0%	47.2%	4.3%	9.2%	1.8%	2.5%	2.5%	5.5%	100.0%	
	% dentro de Tipos de DX	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	27.0%	47.2%	4.3%	9.2%	1.8%	2.5%	2.5%	5.5%	100.0%	

TABLA 7.DIFERENCIAS DE MEDIAS DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS.		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				Inferior	Superior
				NA	Se asumen varianzas iguales
FA	Se asumen varianzas iguales	26.11905	22.23458	-17.79207	70.03016
AST	Se asumen varianzas iguales	19.91293	20.19454	-19.96742	59.79327
ALT	Se asumen varianzas iguales	-7.41953	12.26871	-31.64787	16.80881
DHL	Se asumen varianzas iguales	-18.89286	109.99053	-236.11332	198.32761
BT	Se asumen varianzas iguales	1.20714	.41443	.38868	2.02561

Asociación con las diferentes enfermedades. El principal diagnóstico final posterior a la valoración clínica fue enfermedades hematológicas (n=127, 77.9%). De estas en su mayoría fueron enfermedades hematológicas de etiología benigna (n=77, 60%) seguida de las diferentes enfermedades onco-hematológicas (n=43, 33.9%) como los linfomas y las Leucemias. En cuanto a la etiología benigna el principal trastorno fue de tipo hepático o digestivo (n=15, 41.7%) seguido de enfermedades inmunes (n=9, 25%) y trastornos infecciosos (n=3, 8.3%). En cuanto a las enfermedades por depósito, 4 casos se diagnosticaron con enfermedad de Gaucher, correspondiendo al 11.1% de los trastornos benignos.

Características de las enfermedades por depósito. La media de Hemoglobina de los pacientes con Enfermedad de Gaucher fue de 10.5g/dl (5 -13 g/dl), la media de plaquetas fue de 112 x 103/mcl (rango de 58 a 234 x 103/mcl), con un conteo medio de linfocitos de 2.2 x 103/mcl (0.6 – 5.4 x 103/mcl), con una considerable elevación de la creatinina (media de 3.3mg/dl, 1.7 a 4.4 g/dL), sin mostrar alteraciones significativas en las pruebas de funcionamiento hepático o el nivel de albúmina. De los 4 casos con enfermedad de Gaucher, tres mostraron Organomegalias al momento del diagnóstico (75%), en especial hepatomegalia, del caso sin Organomegalias





Grafica numero 4.- se describe los diagnósticos como enfermedades hematológicas y no hematológicas para las enfermedades no hematológicas n=36 (22.1 %) y hematológicas n=127 (77.9%).

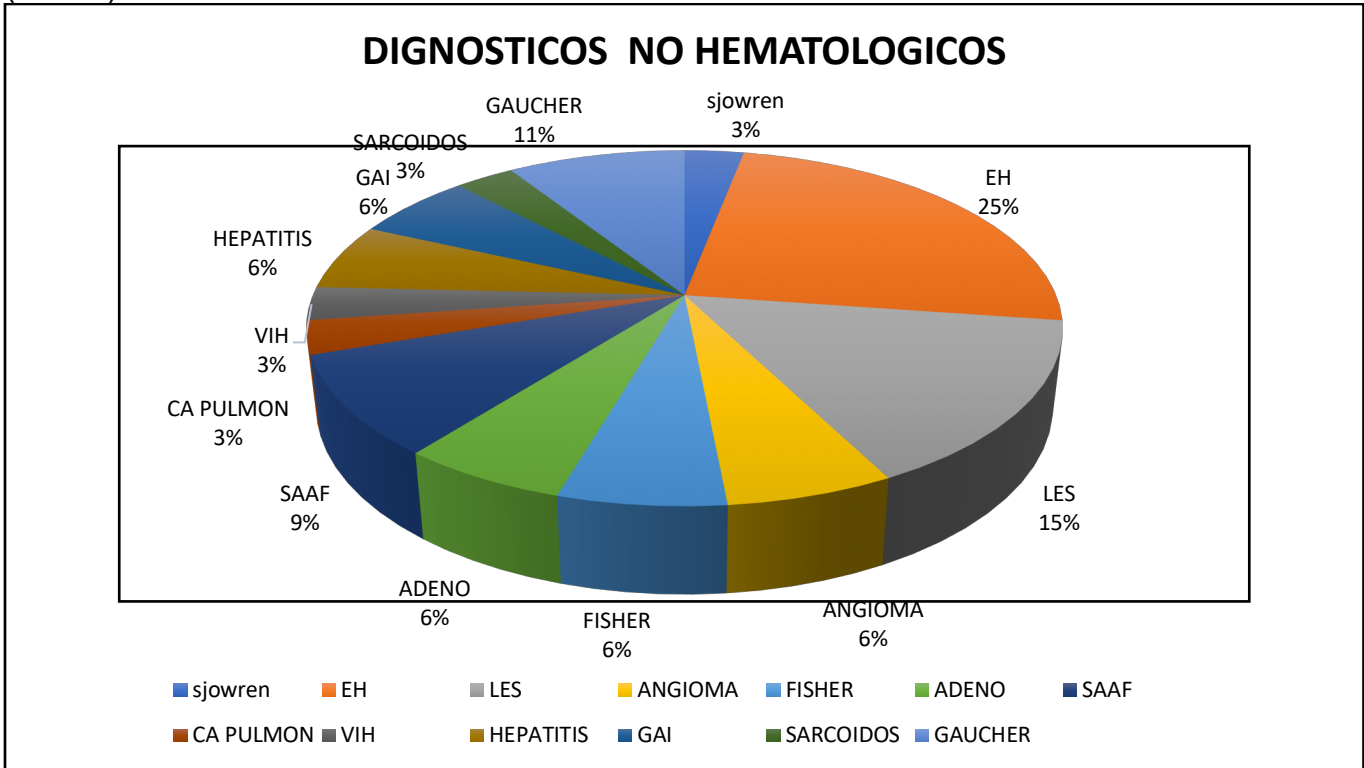
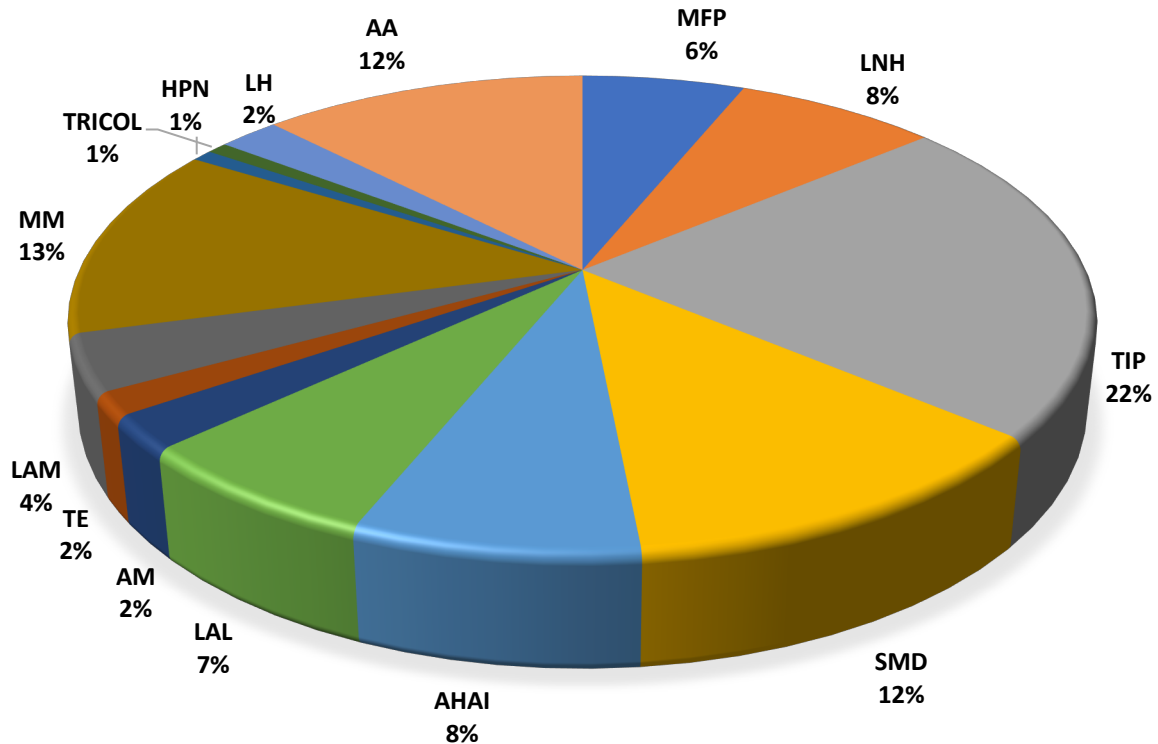


Grafico numero 5. De describen los padecimientos no hematológicos. Dentro de los diagnósticos no hematológicos se establecieron la frecuencias de la siguiente manera; LES :lupus eritematoso sistémico 15%, ADENO: adenocarcinoma 6%, ANGIO: angiomatosis 6%, SAAF:síndrome anti fosfolípidos 9%, CA PULMON 3%, VIH-sida 3%, GAI, gastropatía autoinmune 3% sarcoidosis 1%, síndrome de sjowren 3% , EH: enfermedad hepática: 25%, síndrome de Fisher Evans 6% enfermedad de gaucher 11%.

DIAGNOSTICOS HEMATOLOGICOS



En la grafica numero 6 se describen las enfermedades hematológicas presentes con sus frecuencias.

De las enfermedades hematológicas se describe la frecuencia de la siguiente manera; TIP: trombocitopenia inmune primaria 22%, SMD síndrome mielodisplasicos 12%, AHAI anemia hemolítica autoinmune 8%, LAL;leucemia linfoide aguda 7%, AM: anemia megaloblastica, TE trombocitemia esencial 2% , LAM : leucemia mieloide aguda 4%, MM:mieloma múltiple 13%, TRICOL:Tricoleucemia 1%, HPN hemoglobinuria paroxística nocturna 1%, LH linfoma Hodgkin 2%, AA anemia aplasica 12%, MFP mielofibrosis primaria 6%, LNH linfoma no Hodgkin 8%.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El abordaje de un paciente con enfermedad de Gaucher es compleja ya que cursan en su mayoría con citopenias y visceromegalias los cuales pueden fácilmente presentar otras enfermedades, el objetivo de estudio fue identificar los casos de enfermedad de gaucher que cursaron con citopenias y visceromegalias en el abordaje diagnostico así como establecer un algoritmo en el cual se encuentran las enfermedades con mas prevalencia de citopenias y visceromegalias, en nuestra serie de pacientes las manifestaciones mas prevalente fue la trombocitopenia combinada con visceromegalias a diferencia de otras series de pacientes que cursan con linfopenia y neutropenia.

La distribución nuestra población se pueden agrupar en enfermedades hematológicas y no hematológicas al momento de establecer el diagnostico, se conoce que la incidencia de esta enfermedad es de 1/40, 000 a 1/60,000 nacimientos, aumentando a 1/800 en los judíos Ashkenazi, esta estadística es principalmente en niños EG tipo 1 y 2, en la población adulta es similar pero se habla de enfermedad de gaucher tipo 3 o de presentación crónica o diagnostico tardío , con afección a múltiples órganos y citopenias mas profundas, no se debe de dejar de lado esta entidad al momento de evaluar a los pacientes con citopenias y visceromegalias ya que la frecuencia de la enfermedad en nuestra población oscila en 2-3%, aplicar la prueba DBS posterior a descartar otras enfermedades no hematológicas y hematológicas es indispensable para no dejar pasar casos sospechosos de enfermedad de gaucher.

En este estudio se estableció las frecuencias de las enfermedades las cuales se presentaron con citopenias y visceromegalias, dentro de ellas se detectaron 4 casos de enfermedad de gaucher y se estableció un algoritmo por frecuencias y su relación con citopenias y combinaciones con visceromegalias, se describieron las posibilidades diagnosticas por frecuencia antes de llegar al diagnostico o sospecha de enfermedad de Gaucher, debiendo reunir un TEST DBS positivo , células de Gaucher en medula ósea o en diferentes órganos , citopenias y visceromegalias, asi como estudios de extensión para evaluar el gen implicado.

La prevalencia de nuestra población con citopenias y organomegalias y su relación con enfermedad de Gaucher es del 2-3% semejante a los reportes alrededor del mundo, al establecer el algoritmo diagnóstico es mas fácil descartar otras enfermedades que pueden cursar con citopenias y visceromegalias antes de sospechar en la enfermedad de Gaucher, y así establecer un diagnostico oportuno y tratamiento adecuado que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

En conclusión, sugerimos a pesar que las la posibilidad diagnostica de enfermedades por deposito existe, no es conveniente aplicar a toda la población que cursa con citopenias y organomegalias el test DBS, si no antes establecer por frecuencia de presentación otras enfermedades como síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, otras neoplasias no hematológicas e inclusive enfermedades autoinmunes y casi por ultimo pero no menos importante enfermedad de Gaucher, siempre integrando la clínica y la evaluación morfológica de las células de gaucher en medula ósea u otros órganos afectados.

La evolución del paciente con organomegalias se deberá complementar con estudios de gabinete como tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética, en el caso de sospecha de procesos neoplásicos ocultos se recomienda el uso de PET CT.

En la evaluación de las citopenias se recomienda contar con una evaluación morfológica de la medula ósea en busca de células extrañas a la medula ósea, desde infiltración por linfomas, o por neoplasias con metástasis, hasta síndromes mielodisplásicos con detención en la maduración de las líneas celulares y menos frecuente, pero con posibilidades encontrar células de Gaucher.

Uno de los principales motivos de interconsulta son las citopenias a pesar de ser una condición relativamente frecuente el abordaje es aun complejo, el cual implica desde estudios sencillos y simples como una biometría hemática y un frotis de sangre periférica hasta un aspirado de medula ósea, biopsia de diversos órganos, hasta determinar de manera completa con estudios para enfermedad por deposito, debido a esto y con la finalidad de optimizar los recursos en especial en los países en vías de desarrollo como el nuestro, que tienen poco acceso a tecnología de vanguardia se elaboro con los resultados obtenidos de nuestra población, un algoritmo como recomendación en la evaluación de citopenias en combinación con visceromegalias y la presencia de alteraciones primarias y secundarias, una serie de sospechas diagnosticas de enfermedades hematológicas y no hematológicas, dentro de las cuales se incluye las enfermedades por deposito como la enfermedad de Gaucher, ahorrando así tiempo y recursos para el clínico y nuestra institución , estableciendo diagnósticos tempranos y tratamiento oportuno para nuestra población.

“A pesar de ser una causa infrecuente nunca hay dejar de pensar en enfermedad por depósito en especial enfermedad de gaucher de diagnostico tardío”

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Gerald Stern. Niemann Pick's and Gaucher's diseases. *Parkinsonism Relat Dis.* 2014 ;20:143-146.
- 2.- A. Leurs, A.Chepy, C.Detonellaere. Maladies de Gaucher de Type 3, une maladie également de l'adulte? *Rev Med Int Esp.* 2017; 30:5-10.
- 3.- Jerome Stirnemann, Nadia Belmatoug, Fabrice Camou, Christine Serratrice. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:441-450.
- 4.- Pramod K. Mistry, Nadia Belmatoug, Stephan von Dahl, Understanding the natural history of Gaucher disease, *AJH* 2015; 90: 51-55
- 5.- Hagit N. Ian J. Cohen and Pramod K Mistry. Gaucher Disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes a natural history. *Ped. endocrinal Rev.* 2015; 12: 72-78.
- 6.- Irene Motta, Mirella Filocamo, Erika Poggiali, Mariana Stroppiano. A multicenter observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and /or thrombocytopenia. *Haematology* 2017; 96: 352-359.
- 7.- Diagnostico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher-Guía de practica clínica 2013; IMSS.
- 8.- Luis carbajal-Rodriguez, Aitana Voirol-Garcia, Ignacio Mora-Magaña. Epidemiologia de la enfermedad de Gaucher en México. *Act. Ped. Méx.* 2011; 32:5-10.
- 9.- Pilar Giraldo, Pilar Alfonso, Pilar Irun. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Penínsul. *OJRD*; 2017; 7:17-19

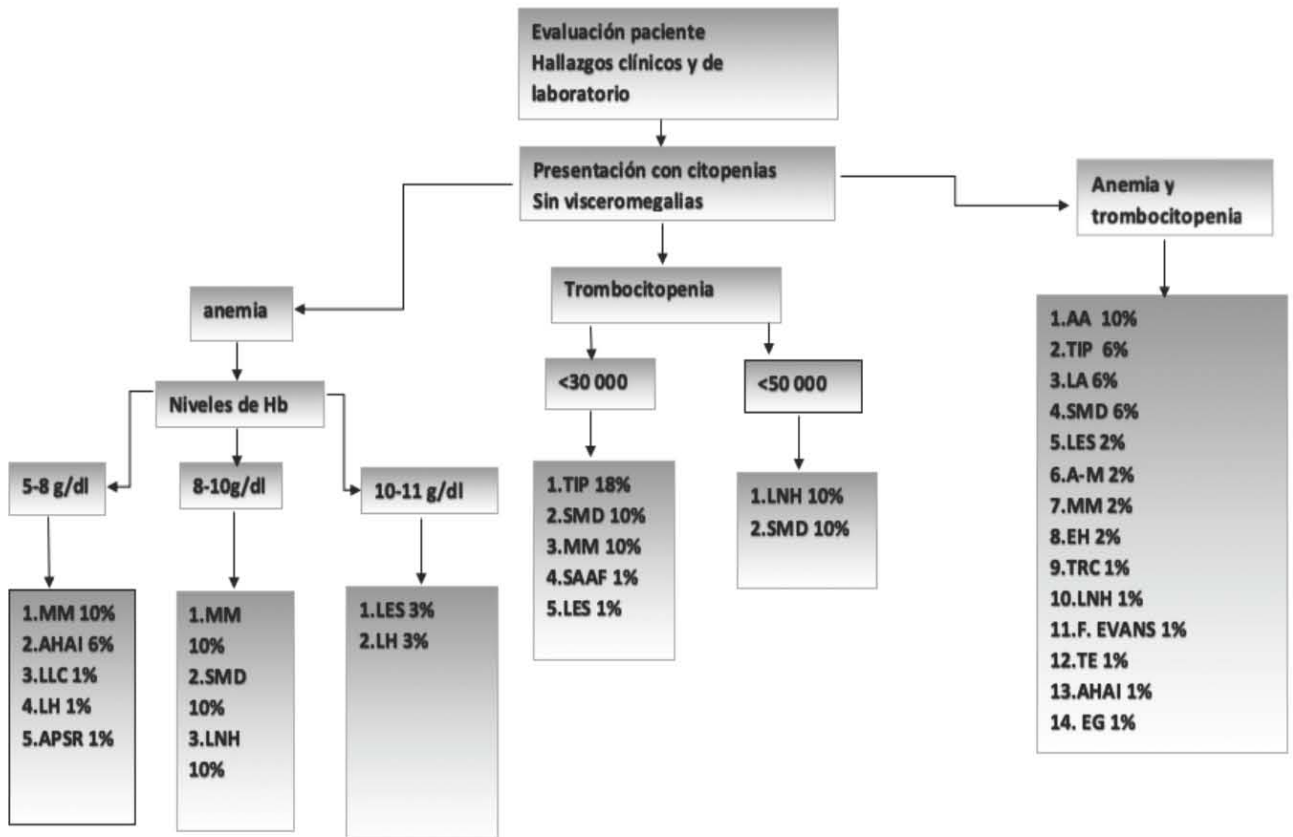
- 10.- Ida Vanessa D Schwartz, Ozlem Goker. Characteristics of 26 patients with type 3 Gaucher disease: A descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey. JMG; 2018;14: 32-37.
- 11.-Amal El- Beshlawy, Anna Tytki -Szymanka. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with endoglucanase in the international collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. MGM 2016; 54:345-49.
- 9.- Atul Mehta, Nadia Belmatoug, Bruno Bembi. Exploring the patient journey to diagnosis of gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher expert physicians. MGM: 2017; 22: 122-129.
- 10.- Rabah M, Shawky, Solaf M Elsayed. Treatment options for patients with Gaucher disease.the EJM human genetics 2016;77: 281-285
- 11.- Ratna Pua Puri, Seema Kapoor, Priyas Kishanani. Diagnosis and Management of gaucher disease in india-consensus Guidelines of the Gaucher Task force of the society for Indian academy of medical genetics and Indian academy of pediatrics. Med. GGR 2016; 027:78-82.
- 12.- Nadia Belmatoug, Maja Di R Occom, Cristina Fraga. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe, EJIM 2017;37: 25-32.
- 13.- Irene Motta, Mirella Filocamo, Erika Poggiali, A multicenter observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or Thrombocytopenia: EJH 2015;96:362-369.

- 14.- Y. Nguyen, J. Stirnemann, N. Belmatoug, La maladie de Gaucher: ¿cuándo pensar? : rev Med. Int. ;2018; 67:89-96.
- 15.- Silvia Linari, Giancarlo Castaman, Hematological manifestations and complications of Gaucher disease, JHO :2015; 45:789-792.
- 16.- Nelly Reihani, Jean-Benoît Arlet, Michael Dussiot, Unexpected macrophage-independent dyserythropoiesis in Gaucher disease: Haematologica; 2016;89: 1467-1469
- 17.- Dan Dana A. Ben Khalifa S, Chahed H. Miled, Gaucher Disease: clinical, biological, and Therapeutic aspects, pathobiology. Haematologica: 2016; 83: 12-23.
- 18.- Ke lei, Yanxia Zhao, Lirong Sun, A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. ONJRD; 2018; 45:123-127.
- 19.- Pavlina Wolf, Roy N. Alcalay, Christopher Liong, Tandem mass spectrometry assay of β-glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positive detected in fluorescence assay. Mol. Genet Met. :2018; 123: 135-139.
- 20.- Pilar Giraldo, Laura Lopez, Jorge J., Biomarker combination is necessary for the assessment of Gaucher disease? Annals OTM; 2018;90: 81-82
- 21.- Rabah M. Shawky, Solaf M Elsayed, Treatment option for patients with Gaucher disease The Egyptians. JMH: 2016; 17:281-285.
- 22.- Pramod K. Mistry, Grisel Lopez, Raphael. Gaucher Disease: Progress and Ongoing Challenges. Mol Genet Met. 2017; 120: 120-121



ANEXO 1

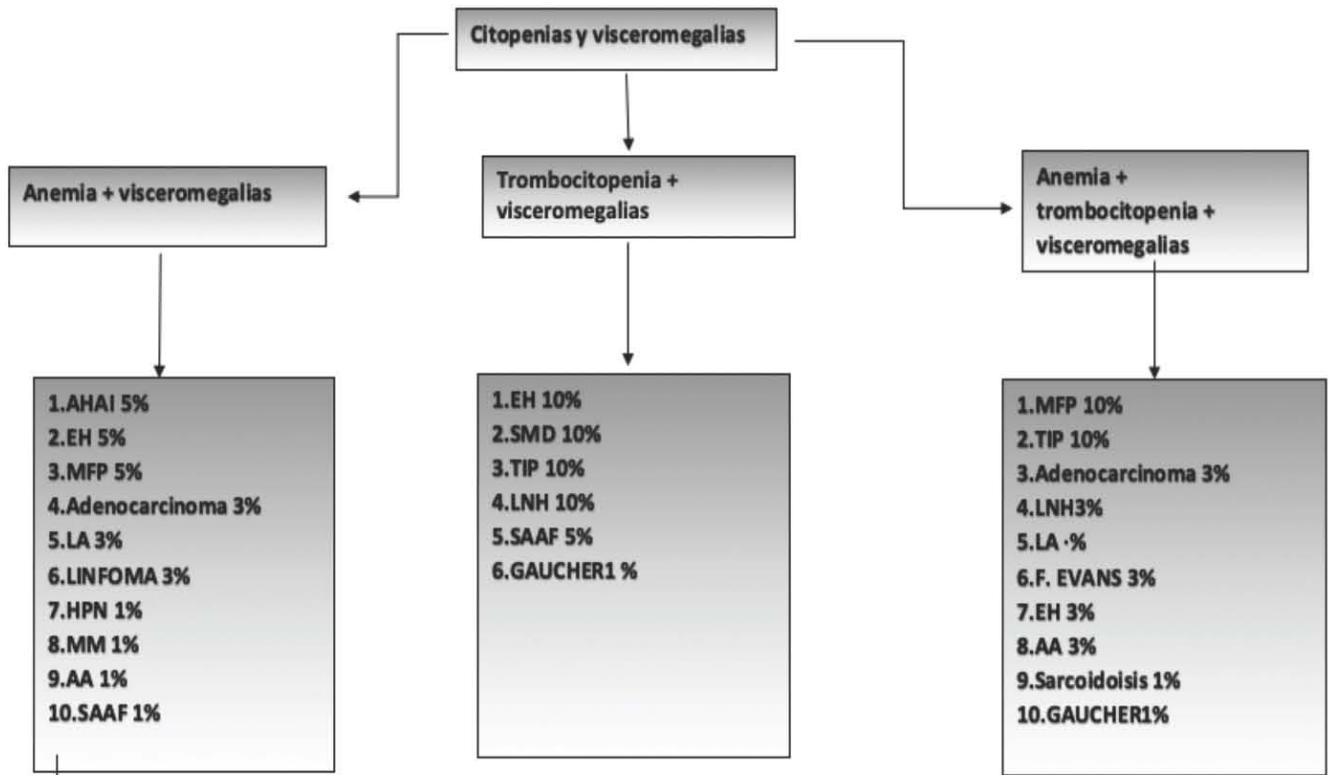
ALGORITMO DIAGNOSTICO



MM: mieloma múltiple, AHAI anemia hemolítica autoinmune, LLC-leucemia linfocítica crónica, LH-linfoma Hodgkin, APSR-aplasia pura de serie roja, SMD-síndrome mielodisplásico, LNH-linfoma no Hodgkin, TIP- trombocitopenia inmune primaria, SAAF-síndrome anti fosfolípido, LE-lupus eritematoso sistémico, AA-anemia aplásica, LA-leucemia aguda, A-M. Anemia megaloblastica, EH - enfermedad hepática, TE- trombocitemia esencial, EG enfermedad de gaucher.



ANEXO 2



MM: mieloma múltiple, AHAI anemia hemolítica autoinmune, LLC-leucemia linfocítica crónica, LH-linfoma Hodgkin, APSR-aplasia pura de serie roja, SMD-síndrome mielodisplásico, LNH-linfoma no Hodgkin, TIP- trombocitopenia inmune primaria, SAAF-síndrome anti fosfolípido, LE-lupus eritematoso sistémico, AA-anemia aplásica, LA-leucemia aguda, A-M. Anemia megaloblástica, EH - enfermedad hepática, TE- trombocitemia esencial, EG enfermedad de gaucher.



ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<u>NOMBRE DEL PACIENTE:</u> _____	<u>SEXO</u> _____	<u>EDAD:</u> _____
<u>ENFERMEDADES CONCOMITANTES</u> SI _____ NO _____ <u>CUAL:</u> _____	<u>TROMBOCITOPENIA</u> si _____ no _____ <u>cifra</u> _____	<u>ESPLENOMEGALIA</u> si _____ no _____ <u>tamaño</u> _____
<u>LESIONES LÍTICAS</u> SI _____ NO _____ <u>LUGAR</u> _____	<u>ASPIRADO DE MEDULA OSEA</u> si _____ no _____ <u>resultado</u> _____	<u>ESTUDIO DE IMAGEN</u> Si _____ No _____ <u>Cual</u> _____
<u>PRUEBA DBS</u> <u>RESULTADO:</u> _____	<u>DIAGNOSTICO final</u> _____	