

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.**

***“EVALUACION DEL VOLUMEN HEPATO ESPLENICO CON
TOMOGRFIA COMPUTADORIZADA EN NIÑOS CON
ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 TRATADOS CON TERAPIA
DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO”***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA GUADALUPE MAR MERINOS

PARA OBTENER DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN
RADIOLOGIA E IMAGEN

TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO REYES LARA.

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN MANUEL MORENO MARTINEZ



MEXICO, DF.

2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
RADIOLOGIA E IMAGEN
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. FRANCISCO REYES LARA.

ASESOR DE TESIS ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA E IMAGEN
ADSCRITO AL SERVICIO DE TOMOGRAFIA COMPUTADA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. JUAN MANUEL MORENO MARTINEZ.

DEDICATORIA

A DIOS:

Gracias por ser esa fuerza que me acompaña en la adversidad y me fortalece a lograr cada meta y porque de alguna manera siempre me bendices.

A MIS PADRES.

Son lo mejor que tengo en mi vida, esto sin ustedes no sería posible, su ejemplo de superación y lucha constante son mi mejor herencia, soy muy afortunada de tenerlos. Gracias por tanto amor.

A MI HERMANA

Gracias por tu apoyo, comprensión y amor en cada paso de mi formación.

FABYS

Tu inmenso amor, apoyo y fortaleza son un gran ejemplo, gracias porque sin ti no lo hubiera logrado, siempre serás más que mi amiga, mi hermana.

A MIS AMIGOS.

*Hace tres años soñar con hacer una especialidad era mi mayor anhelo, gracias a aquellas que desde la universidad están conmigo en todo momento, y aquellos que esta vida me puso en la residencia son un tesoro invaluable que llevaré en mi corazón porque en los momentos más difíciles siempre han estado conmigo demostrando su gran valor como personas, al igual que a festejar los triunfos, siempre conserven esa fuerza que contagian.
Hermanito nunca pierdas ese niño travieso y noble que llevas.*

AGRADECIMIENTOS.

A LOS FAMILIARES Y PACIENTES.

Por su apoyo al acudir a la realización de los estudios y por tener la fortaleza de jamás claudicar pese a las adversidades.

A MI ASESOR DE TESIS DR. JUAN MANUEL MORENO MARTINEZ.

Gracias por su invaluable dedicación, paciencia, constancia y ayuda para lograr la realización de este trabajo

AL DR. FRANCISCO REYES LARA.

Su constancia es admirable, gracias por sus enseñanzas.

A MIS MAESTROS

Cada uno de ustedes no solo me han ayudado a crecer en lo profesional si no también en mi formación como persona, gracias por sus enseñanzas tiempo que nos dedican día a día

A MIS COMPAÑEROS.

Gracias por todo su apoyo, por acompañarme a caminar en esta aventura llamada residencia que no solo nos ayuda a ser mejores profesionistas si no mejores personas.

I N D I C E

TITULO.....	7
RESUMEN.....	8
INTRODUCCION.....	9
JUSTIFICACION.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVO.....	20
HIPOTESIS.....	21
MATERIAL Y METODOS.....	22
GRAFICAS.....	28
RESULTADOS.....	31
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	40
ANEXO.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	45

1.- RESUMEN

TITULO

“EVALUACION DEL VOLUMEN HEPATO ESPLENICO CON TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER (EG) TIPO 1 TRATADOS CON TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO”

ANTECEDENTES.

La enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez por el médico francés Phillip Ernest Gaucher, es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de los esfingolípidos provocando depósito de glucosilceramida en el sistema retículo endotelial. Existen tres tipos, la más frecuente y de mejor pronóstico es la tipo 1, se presenta hepato-esplenomegalia, la cual responde a la terapia de reemplazo enzimático y en donde es muy importante la valoración del volumen de los órganos para evaluar la respuesta al manejo terapéutico.

OBJETIVO.

Evaluar la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático por medio de la Tomografía Computadorizada (TC) en pacientes con Enfermedad Gaucher, a los 6 meses de manejo.

TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo, observacional, retrospectivo.

MATERIAL Y METODOS.

Se evaluarán pacientes sometidos a terapia de reemplazo enzimático con 6 meses de manejo por medio de estudios de tomografía de abdomen; se medirán hígado y bazo para realizar una comparación con su estudio basal antes de iniciar manejo.

RESULTADOS

Se realizaron estudios de tomografía computadorizada con equipo helicoidal efectuando cortes axiales y reconstrucciones multiplanares para valorar las visceromegalias antes del inicio de tratamiento, y a los 6 meses en 4 pacientes con edades de 3 a 8 años, sin que exista prevalencia por género, observando que en un 75% de los casos existió respuesta al TRE. Mientras que en un 25% no hubo respuesta y aumentaron los órganos. En porcentaje de reducción del hígado en promedio es de 67% y en el bazo 74%.

DISCUSION.

Nuestro estudio demuestra al igual que la literatura la tomografía computadorizada es un buen método para valorar las visceromegalias y la reducción de su tamaño con la TRE, solo un pequeño porcentaje no respondió (25%) probablemente debido a una respuesta antigenica.

CONCLUSION.

La Tomografía Computadorizada es un excelente método para evaluar las visceromegalias y la disminución de su volumen con la Terapia de Reemplazamiento Enzimatico

INTRODUCCION.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez en 1882, por el médico francés Philip Charles Ernest Gaucher, quien presentó su tesis de graduación en la que describía lo que él pensaba era un epiteloma (lo que hoy denominaríamos linfoma) en una mujer de 32 años de edad con esplenomegalia. En el análisis histopatológico del bazo se destacaba la presencia de grandes células que no eran características de este órgano, informes de casos posteriores al mencionado se reveló la naturaleza familiar y sistémica de este trastorno. Es la más común de las enfermedades por depósito de lípidos, este grupo lo forman las enfermedades de Tay Sachs, Fabry y Niemann Pick. (1)

Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva del metabolismo de los esfingolípidos dando una actividad deficiente de la glucocerebrosidasa que origina un depósito de un glucocerebrósido, la glucosilceramida, en el sistema retículoendotelial. Se caracteriza clínicamente por hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas con una gran variedad de grados de severidad en los pacientes. (2)

Es más frecuente entre la población judía de origen Ashkenazi. Se estima una prevalencia de 1/200.000 habitantes en población general. Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado el gen en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21), hasta la actualidad se han descrito más de 200 mutaciones diferentes.(2)

Existen tres tipos.

TIPO I: Crónico y no neuropático, es el más frecuente, afectando 1 de cada 40,000-200,000 personas, pudiendo manifestarse a cualquier edad, predominando en la primera o segunda década de la vida en donde es típicamente más agresivo y severo y con velocidad de progresión más rápida en comparación con una de inicio tardío. Su distribución es mundial, aunque con mayor incidencia en judíos Ashkenazi (incidencia de 1 en 350-1500

individuos) y, consecuentemente, en personas con ancestros de Europa Oriental. (3).

Muestra una marcada heterogeneidad en cuanto a signos y síntomas, desde asintomático o solo medianamente sintomático, hasta la incapacidad grave con deformidad e incluso la muerte.

La acumulación de células de Kupffer en el hígado y, macrófagos en el bazo se asocia con agrandamiento de estos órganos. La resultante esplenomegalia produce anemia progresiva y trombocitopenia. La acumulación de glucocerebrosidos en la médula ósea está asociada con osteopenia, lesiones líticas, fracturas patológicas, dolor óseo crónico, episodios agudos extremadamente dolorosos de “crisis óseas”, infartos óseos y osteonecrosis.(4)

TIPO II: Agudo y neuropático. La afectación neurológica es extraordinariamente grave y precoz y desencadena la muerte de los niños afectados antes de los dos años de vida. (3)

TIPO III: Subagudo y neuropático, se caracterizan por la afectación del sistema nervioso central, intermedio entre ambos, conjunta la afectación visceral, con trastornos neurológicos precoces, pero menos graves. (3)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PATOLOGÍA ASOCIADA CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

En la EG tipo 1 el depósito lisosomal del glucocerebrosido no degradado condiciona el espectro de las manifestaciones clínicas. Puesto que se trata de una enfermedad lisosomal, los macrófagos son la célula diana que sufre las consecuencias directas del defecto enzimático. Por ello los órganos de la economía con un amplio substrato retículoendotelial serán los más afectados. Esto explica que las manifestaciones clínicas más importantes y frecuentes sean la hepato-esplenomegalia, las citopenias de elementos sanguíneos y los trastornos óseos. Las formas de presentación más comunes son las hemorragias, generalmente leves, los dolores óseos y las fracturas. Predominan los síntomas óseos y viscerales. Los trastornos óseos son

variados, desde la deformidad en matraz de Erhlenmeyer, hasta la necrosis aséptica, pasando por la osteopenia, osteoesclerosis y osteonecrosis. Es muy frecuente, su expresión clínica puede ser escasa, sus complicaciones invalidantes y la respuesta al tratamiento más lenta que la del resto de los órganos involucrados. (7)

Cuando los niños con Enfermedad de Gaucher tipo 1 manifiestan síntomas, el cuadro es de mayor severidad y requiere monitoreo más frecuente e intervención precoz. Además de los efectos ya descritos de la enfermedad, los niños con Enfermedad de Gaucher tipo 1 con frecuencia presentan restricción del crecimiento y retraso para alcanzar la pubertad. (4)

La organomegalia es muy notable en los niños más pequeños, quienes presentan frecuentemente un abdomen notablemente protuberante. (4)

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.

Tamiz Metabólico

Desde una perspectiva histórica, la primera etapa en el diagnóstico implicaba el examen de aspirados de médula ósea, o bazo y la identificación de células de Gaucher en los mismos. Los histiocitos acumulan así grandes cantidades de glucocerebrósidos que confieren al citoplasma un aspecto de papel arrugado, característico de esta enfermedad. Sin embargo, la identificación inequívoca de células de Gaucher puede ser difícil, debido a que otras enfermedades de depósito muestran inclusiones en el citoplasma semejantes cuando son examinadas con el microscopio óptico y por otra parte, a veces resulta complicado encontrar células de Gaucher en aspirados de médula ósea, en especial en sujetos con sintomatología poco grave (Lee 1977). Es por ello que algunos autores incluso desaconsejen la práctica rutinaria del estudio morfológico de médula ósea para diagnosticar la enfermedad (Beutler 1990). (2)

Existen también marcadores secundarios, como son los niveles plasmáticos de fosfatasa ácida, fracciones de colesterol y enzima de conversión de la

angiotensina (ECA), cuyo interés es menor y no son necesarios para establecer un diagnóstico firme (Lam 1982, Lieberman 1976, Ginsberg 1984). (2)

En la actualidad, el diagnóstico de esta enfermedad descansa en la demostración de una notable deficiencia en la actividad de la enzima Glucocerebrosidasa. La determinación de esta actividad enzimática se lleva a cabo por distintos procedimientos, especialmente en leucocitos periféricos, cultivo de fibroblastos de piel o de otras células nucleadas (Beutler 1995). (2)

Alteraciones Esqueléticas.

Se observa compromiso esquelético que se refleja en la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher. Puede llegar a ser el aspecto más debilitante y el que genera más invalidez en la Enfermedad Gaucher tipo 1 y lleva a fallas de la remodelación ósea, osteopenia, osteoesclerosis, crisis óseas, dolor óseo crónico y/o fracturas patológicas. Los huesos más afectados son el fémur, las vértebras, el humero y la tibia (7).

El diagnóstico deberá incluir una evaluación radiológica, mediante el uso de radiografías simples con el objeto de hacer una medición de la edad ósea, evidenciar fracturas antiguas, cambios quísticos en los huesos, osteopenia y otros cambios óseos, tales como la deformidad en matraz de Erlenmeyer (infratubulación) de los huesos largos.

De contar con el recurso se recomienda el uso de Resonancia Magnética para detectar infiltración de la médula ósea, infartos óseos, crisis óseas y osteonecrosis. (2)

Visceromegalias.

Como se ha mencionado previamente en la Enfermedad de Gaucher no neuronopática pediátrica, los signos más frecuentes son la esplenomegalia con anemia y trombocitopenia (debidas mayormente al hiperesplenismo) y la hepatomegalía, estas pueden ser evidentes luego del primer o segundo año de

vida y puede ser significativa. La evaluación clínica debe ser el primer paso para su determinación, sin embargo debe ser auxiliada por métodos de diagnóstico por imagen, las modalidades preferidas para medir el volumen de un órgano son la resonancia magnética (RM) y la tomografía computada (TC). La RM y la TC tienen ventajas que permiten recolectar información precisa y reproducible, además de permitir la medición de órganos de forma regular y evaluar en el parénquima la presencia de infartos, nódulos y otras patologías. Para medir el volumen del hígado y del bazo se deberán realizar secciones de 10mm de espesor transaxiales y contiguas de todo el hígado y del bazo. La multiplicación del área por el espesor permite obtener el volumen total del órgano en centímetros cúbicos y compararlo con cifras estimadas de tamaño normal basándose en el peso del niño.

En consenso norteamericano (1,2,5) se sugiere sea la RM, la modalidad de imagen elegida para calcular los volúmenes de bazo e hígado en la línea basal. Sin embargo en consenso mexicano (11) se llegó a la conclusión de que sea la TC el método empleado dada su mayor disponibilidad en centros médicos de esta zona del mundo, y por encima del US que a pesar de no usar radiación ionizante, muestra una menor sensibilidad y especificidad que la TC para el cálculo certero del volumen visceral. No se recomienda la ecografía ya que se obtiene solo una estimación del volumen del órgano. Además, el examen ecográfico es menos útil que la TC y la RM para evaluar la estructura y las anomalías del parénquima. (5)

Por otra parte los cambios en el tamaño del hígado y del bazo son indicadores tempranos y sensibles de la respuesta a la Terapia de reemplazo enzimático (TRE). La medición precisa del volumen de los órganos es muy útil para evaluar la respuesta a la TRE, guiar el ajuste de la dosificación y continuar a partir de allí cada 12 a 24 meses. Se podrá disminuir la frecuencia de monitoreo una vez que se han alcanzado los objetivos clínicos con una dosis estable de TRE. (4)

Definiciones

La hepatomegalia se define como un agrandamiento de la masa hepática superior a 1.5 veces de lo normal, (2.5% del peso corporal en Kilogramos) (8). Los datos obtenidos del registro internacional demostraron una reducción de esta, en un 20 a 30% los primeros 12 meses de tratamiento y un 30-40% en los siguientes años. Los objetivos terapéuticos de un paciente consisten en reducir el volumen hepático de 1 a 1.5 veces su tamaño. La normalización del volumen hepático en general no es posible cuando la hepatomegalia es severa, presumiblemente debido a la presencia de fibrosis. (4)

La esplenomegalia se define como un aumento de la masa esplénica mayor de lo normal (0.2% del peso corporal total en Kilogramos). El volumen esplénico supera 5 veces el valor normal, previo al tratamiento, en el 90% de los pacientes sintomáticos no esplenectomizados. En forma global con la TRE la esplenomegalia disminuye 30-50% en el primer año y, 50 a 60% a los 2-5 años. Los objetivos terapéuticos para pacientes con esplenomegalia consisten en disminuir el volumen esplénico a menos de 2-8 veces de lo normal, aliviar el malestar debido a episodios recurrentes de infarto esplénico y eliminar el hiperesplenismo, en algunos permanece la esplenomegalia por presencia de cicatrices fibróticas de infartos o formación de nódulos.

Índice de Severidad

La heterogeneidad clínica de la EG dificulta enormemente el estudio comparativo y sistemático de los casos que se presentan. Es este un aspecto de importancia capital si se tiene en cuenta la dispersión de los pacientes. En un intento de sistematizar el estudio y aplicar unos criterios clínicos uniformes e intercambiables entre investigadores se propuso un sistema de puntuación, en base a criterios clínicos, que permitiera de algún modo cuantificar el grado de afectación de la enfermedad en cada paciente. Es el conocido como Severity Score Index (o índice de gravedad) modificado ligeramente por el mismo grupo

unos años después (Zimran, 1992). A pesar de su utilidad práctica presenta algunas deficiencias que han impedido la generalización de su empleo.

MARCADORES DEL INDICE DE SEVERIDAD (1992)

Citopenias	1 pto por citopenia
Esplenomegalia	0-3 ptos de ausente a masiva
Esplenectomía	3 ptos
Hepatomegalia	0-3 ptos de ausente a masiva
Test bioq. hepáticos	0-2 ptos
Signos clínicos hepáticos	4 ptos
Afectación sist. nervioso	20 ptos
Afectación otros órganos	4 ptos
Afectación ósea	
Objetiva	0-1 pto
Subjetiva	0-3 ptos
Fracturas	0-1 ptos
Necrosis aséptica	5 ptos

Cuanta mayor es la puntuación sumada por un paciente, mayor es la gravedad, al menos clínica de la enfermedad. No obstante, al no existir una correlación estrecha entre el índice y la necesidad de tratamiento de cada paciente, el empleo de este no se ha generalizado. (10).

TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.

Los niños con Enfermedad de Gaucher tienen alto riesgo de sufrir complicaciones mórbidas e irreversibles. El diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher debido a signos o síntomas físicos durante la primera y segunda década de la vida es por lo general indicativo de una progresión rápida. Es necesaria la temprana intervención durante la niñez con dosis adecuadas de TRE, cuando el esqueleto aún no está maduro, para permitirles alcanzar la masa esquelética pico.

La Enfermedad de Gaucher tipo 1 es una compleja enfermedad metabólica que compromete múltiples sistemas y es muy variable en sus síntomas, severidad y progresión, es la primera enfermedad de depósito en donde hay una buena respuesta al tratamiento además de observarse pocos efectos adversos (10). Considerando la heterogeneidad fenotípica entre niños, aún entre hermanos con el mismo genotipo la dosis debe de ajustarse basándose en la severidad de la afección y progresión según sea determinado por detalladas evaluaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio, así como la consideración de la calidad de vida del paciente. La falta de respuesta dentro de los seis meses indica que ese paciente requiere una dosis más alta. El objetivo final es buscar y mantener la dosis terapéutica que logre y conserve los beneficios de la terapia en cada paciente. La TRE es un tratamiento de por vida. (5)

Los cambios en el volumen hepático y esplénico son indicadores tempranos y sensibles de la respuesta a la terapia enzimática. Como tales, la medición del volumen de los órganos es importante para evaluar la respuesta al tratamiento y guiar el ajuste de la dosificación.

Los datos actuales son insuficientes para sacar conclusiones acerca del impacto de tratamiento sobre la prevención del infarto hepático, fibrosis, progresión a la cirrosis, hipertensión portal, síndrome hepatopulmonar, así como complicaciones esplénicas como fibrosis, riesgo de ruptura, o desarrollo de sitios de reserva intraesplénicos. (1).

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Gaucher pertenece al grupo de enfermedades de depósito Lisosomal, de los tres fenotipos conocidos, la tipo 1 llamada “no neuropática” es la más frecuente, da cuenta de más del 90% de los casos. Es una alteración multisistémica y heterogénea que incluye en su presentación hepato-esplenomegalia, la cual responde a la terapia de reemplazo enzimático con *glucocerebrosidasa recombinante*, especialmente en el grupo pediátrico, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de este grupo de pacientes. (6).

En la Reunión Global de Expertos en Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher celebrada en octubre de 2003 en Ámsterdam, se llegó a la conclusión de que el diagnóstico y la valoración de la respuesta a dicho tratamiento deberían ser evaluados por medio de estudios de imagen, proponiendo a la Resonancia Magnética como el método de elección; sin embargo el Consenso Mexicano de expertos realizado en julio de 2005 en Querétaro (11), llegó a la resolución de que la Tomografía Computadorizada, por ser un método de mayor disponibilidad en nuestro país, y con similar sensibilidad y especificidad, debería ser considerada la mejor opción para la evaluación de las visceromegalias y su respuesta a tratamiento, permitiendo el ajuste de las dosis de la enzima de reemplazo y la valoración de posibles complicaciones a nivel hepático o esplénico. (1)

4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El objetivo de la Terapia de reemplazamiento enzimático (TRE) en la Enfermedad de Gaucher tiene por objetivo atenuar las manifestaciones clínicas y por ende mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Los cambios en el tamaño del Hígado y del Bazo (medición precisa del volumen de los órganos) son indicadores tempranos y sensibles para evaluar la respuesta a dicho tratamiento, por lo que planteamos:

¿Existe reducción del volumen Hepático y Esplénico a los 6 meses del inicio de la Terapia de reemplazamiento enzimático con Glucocerebrosidasa recombinante en pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher no neuronopática (tipo 1), atendidos en la U.M.A.E. Hospital General GGG La Raza entre los años 2005 y el año 2006, medible a través de estudio de Tomografía Computadorizada, que indique una respuesta al tratamiento propuesto?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar la respuesta a la terapia de reemplazamiento enzimático en pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher No Neuronopática (EG tipo 1) a través de la medición del volumen del Hígado y del Bazo por Tomografía Computadorizada (TC).

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la edad de presentación de las manifestaciones clínicas de los niños con EG tipo 1.
2. Conocer la relación de la edad de presentación de la EG tipo 1 con el porcentaje de visceromegalias basados en el peso corporal.
3. Precisar el sexo de los pacientes estudiados con EG tipo 1.

6.- HIPOTESIS

Debido a las características del estudio no se requiere de una hipótesis.

.

7.- MATERIAL Y METODO

1. Lugar donde se efectuará el estudio.

- a. El estudio se llevará a cabo en el servicio de Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General "GGG" CMN La Raza del IMSS.

2. Diseño de la investigación.

- a. Por el control de la maniobra experimental : **Observacional**
- b. Por la captación de la información : **Retrospectivo**
- c. **Descriptivo**
- d. **Transversal**

3. Diseño de la muestra.

- a. Población del estudio: Revisión de expedientes clínicos y radiológicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher tipo 1, diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica y Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General "GGG" CMN La Raza del IMSS.
- b. Muestra: Expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 que reúnan los criterios de selección.
- c. Criterios de selección :

1) Inclusión :

1. Tener diagnóstico de certeza (ensayo enzimático) de Enfermedad de Gaucher.
2. Sexo masculino o femenino.
3. Edad entre 0 y 16 años.
4. Estar en control regular de la enfermedad a cargo de los servicios de Hematología Pediátrica y Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General "GGG" CMN La Raza del IMSS entre 2005 y 2006. Entendiéndose como control regular, el acudir a sus citas con los médicos especialistas de cada área y realizar estudios paraclínicos necesarios para su seguimiento.

5. Recibir Terapia de reemplazamiento enzimático con dosis ajustada para su edad y peso.
6. Contar con estudios de Tomografía Computadorizada (TC) con medición de volúmenes viscerales.

2) Exclusión :

1. Contar con estudios de imagen incompletos o no resolutivos para la evaluación y control de la terapia de reemplazamiento enzimático para la Enfermedad de Gaucher.

3) No inclusión :

1. Pacientes con sospecha diagnóstica de Enfermedad de Gaucher, pero sin determinación enzimática.

4. Definición de variables.

a. Variable Independiente: *Enfermedad de Gaucher*

- 1) **Definición conceptual.** Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva del metabolismo de los esfingolípidos debido a una actividad deficiente de la enzima glucocerebrosidasa, que origina depósito de un glucocerebrósido, la glucosilceramida, en el sistema retículoendotelial. Se caracteriza clínicamente por hepato esplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas con una gran variedad de grados de severidad en los pacientes.

- 2) **Definición operativa:** La representación de la hepato-esplenomegalia y su respuesta al tratamiento de reemplazo enzimático se hará a través de Tomografía Computadorizada.

b. Variable Dependiente: *Tomografía Computarizada*

1) **Definición conceptual:** Se trata de un aparato para el diagnóstico por imagen, dotado de un sistema de rotación constante, por lo cual dispone de un sistema de roce o escobillas que mantienen la conexión eléctrica entre las fuentes de alimentación eléctrica, el tubo de Rx y los demás componentes que giran durante el disparo. Para realizar TC helicoidal se combina a la vez el movimiento rotatorio del tubo y el movimiento de desplazamiento de la mesa durante el barrido. Con lo que se consigue una adquisición volumétrica.

Indicadores: Medición del volumen de Hígado y Bazo, a través de estudio de Tomografía Computarizada.

a. La hepatomegalía se define como un agrandamiento de la masa hepática superior a 1.5 veces de lo normal, (2.5% del peso corporal en Kilogramos).

b. La esplenomegalia se define como un aumento de la masa esplénica mayor de lo normal (0.2% del peso corporal total en Kilogramos). El volumen esplénico supera 5 veces el valor normal.

Escala de Medición: Cuantitativa.

c. Variables Demográficas

1) **EDAD**

a. **Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona.

b. **Definición operativa:** Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de estudio.

c. **Indicadores:** Tiempo en meses y/o años cumplidos.

d. **Escala de medición:** Cuantitativa discreta.

2) SEXO

- a. Definición conceptual:** Condición orgánica, masculina-femenina de los animales o las plantas.
- b. Definición operativa:** Clasificación genérica hombre – mujer.
- c. Indicadores :** Masculino/ Femenino
- d. Escala de medición:** Cualitativa nominal.

5. Descripción General del estudio.

Estudio observacional, descriptivo de una serie de casos, realizado a partir de enero del 2005 y hasta mayo del 2006, a través del análisis de expedientes clínicos y estudio de Tomografía Computadorizada (TC) del archivo digital del servicio de Radiodiagnóstico de la U.M.A.E. Hospital General GGG del CMN La Raza, de los pacientes pediátricos de entre 0 y 16 años de edad con Enfermedad de Gaucher (EG) tipo 1, en control regular por el servicio de Hematología Pediátrica para tratamiento con reemplazamiento enzimático y que cumplan con los criterios de selección,.

Los estudios de imagen serán evaluado antes de la terapia de reemplazamiento enzimático y a los 6 meses, por un Médico Radiólogo adscrito a la unidad de radiodiagnóstico del hospital, quien determinará el volumen de las vísceras hepática y esplénica en pacientes con EG observadas en la TC asentando y concentrando la información en una hoja de recolección de datos (anexo 1).

6. Análisis de datos.

Ya que se trata de un estudio descriptivo de una serie de casos, no requiere mayor estadística que la descriptiva a base de medidas de tendencia central.

7. Recursos Humanos, físicos y financieros.

Se emplearon recursos propios de Hospital General GGG del CMN La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, tanto médico, como de equipamiento pertenecientes al servicio de Radiodiagnóstico. La terapia de reemplazo enzimático es proporcionada por un subsidio del IMSS.

Los estudios de TC fueron realizados con equipo de Tomografía Computada Helicoidal marca Siemens, modelo Somatom Plus AR-Star.

No se requirió de financiamiento externo o de recursos extras por parte del hospital, ya que los empleados forman parte del protocolo necesario al derechohabiente para su diagnóstico y tratamiento.

8.- Factibilidad

El presente estudio es particularmente reproducible debido a que en éste hospital se concentra a la población de pacientes con Enfermedad de Gaucher en control regular, se cuenta con un registro radiológico digital completo, la información de dicha base de datos y expedientes clínicos se considera suficiente para permitir el análisis de las variables del estudio.

9.- Aspectos Éticos.

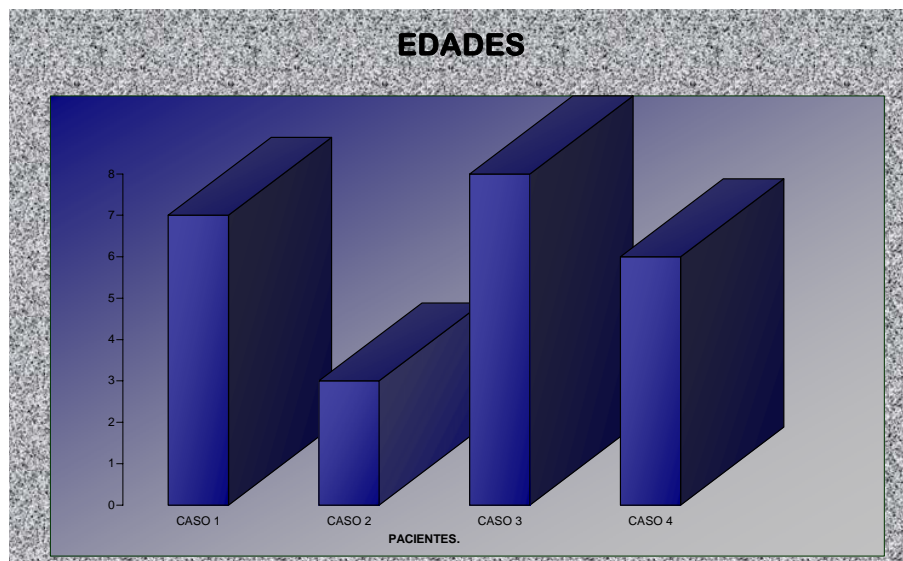
Debido a que no se realiza procedimiento alguno en forma directa con los pacientes, el presente trabajo no implica consideraciones éticas.

No son imprescindibles para el estudio ya que los pacientes solo se someten al estudio de Tomografía sin interferir con su tratamiento.

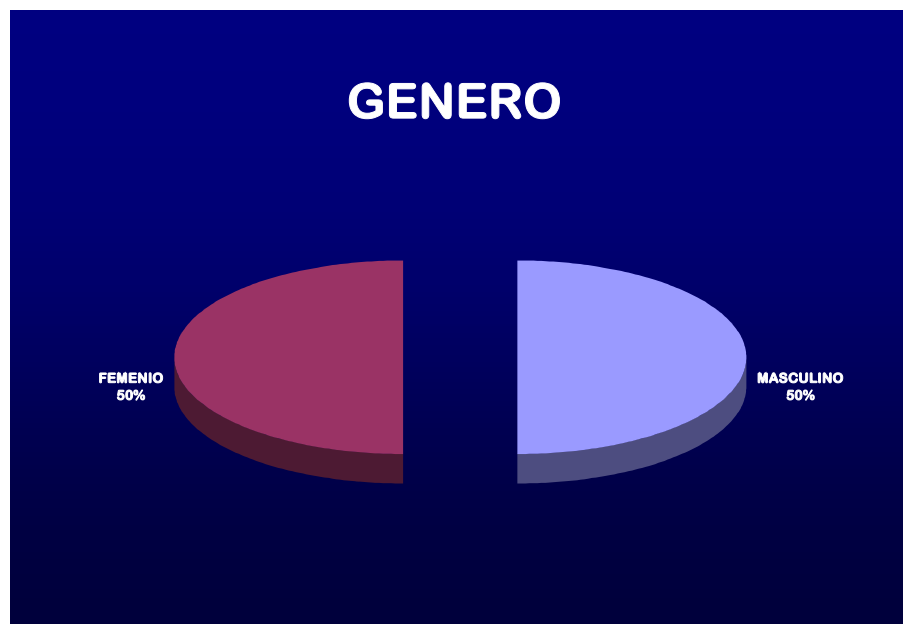
10.- Difusión de los resultados.

El trabajo pretende ser presentado durante el Congreso Nacional de Radiología e Imagen del mes de Febrero del 2007. Así mismo, se buscará su reproducción en una publicación de carácter nacional con el objeto de difundir la experiencia de la U.M.A.E. Hospital General GGG del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS. Asi como en el Congreso Internacional de Enfermedad de Gaucher.

EVALUACION DEL VOLUMEN HEPATO ESPLENICO CON TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 TRATADOS CON TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO

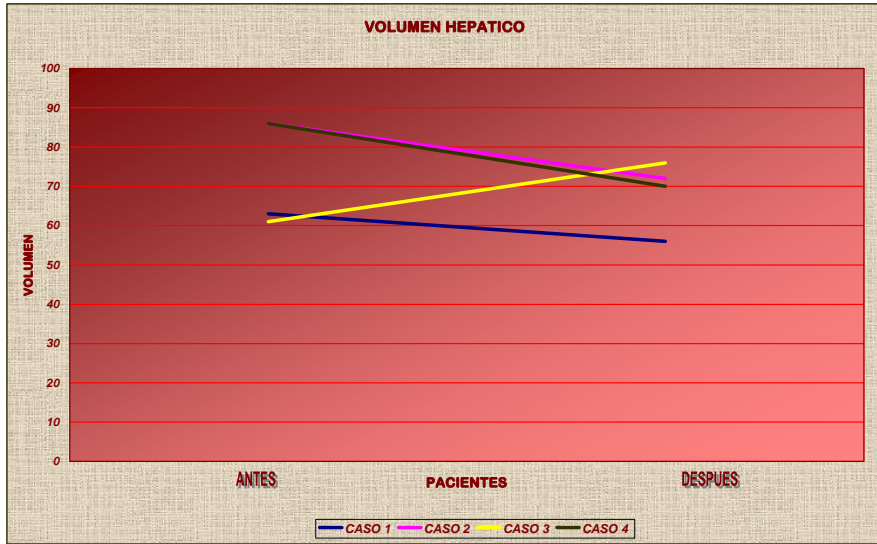


GRAFICA 1. ENFERMEDAD DE GAUCHER POR GRUPO ETARIO

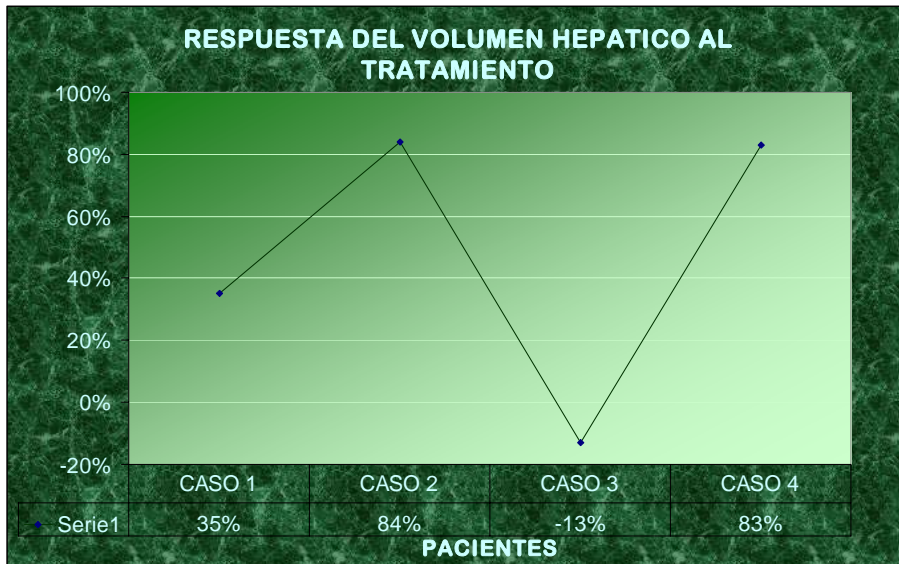


GRAFICA 2. ENFERMEDAD DE GAUCHER POR GÉNERO.

EVALUACION DEL VOLUMEN HEPATO ESPLENICO CON TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 TRATADOS CON TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO

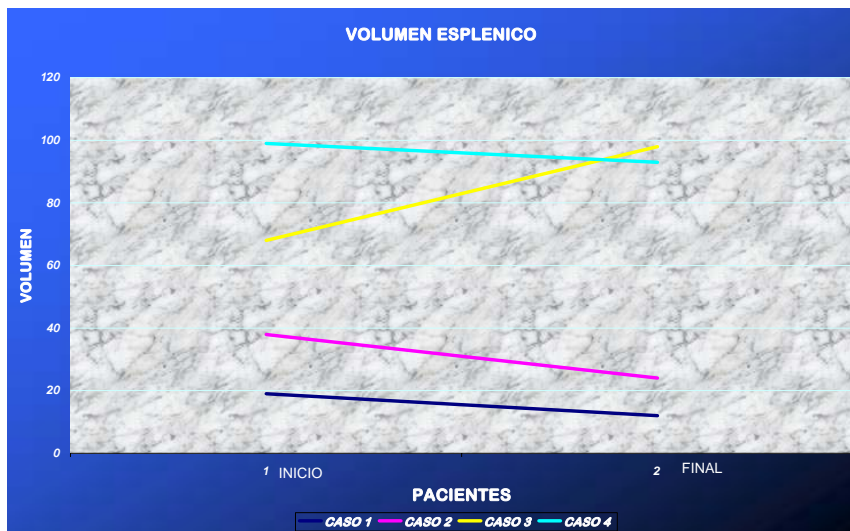


GRAFICA 3. CUANTIFICACION DE VOLUMEN HEPATICO PRE Y POST TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO.

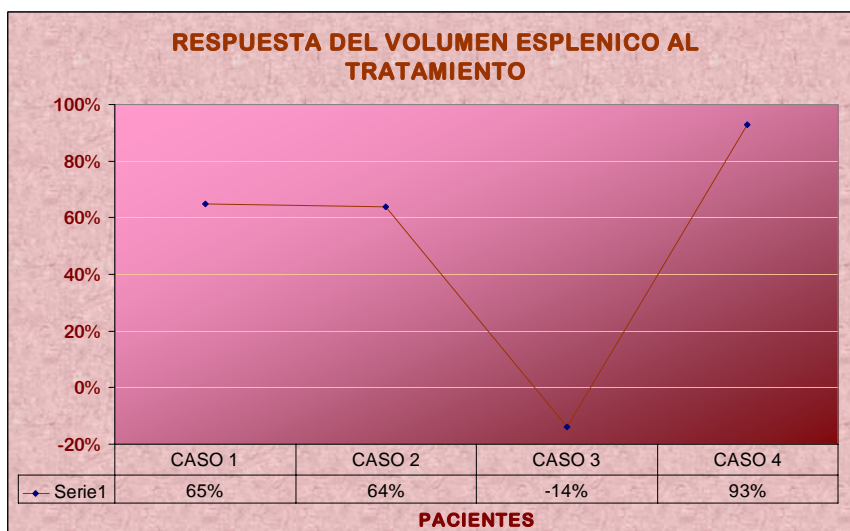


GRAFICA 4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO EN EL VOLUMEN HEPATICO.

EVALUACION DEL VOLUMEN HEPATO ESPLENICO CON TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 TRATADOS CON TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO



GRAFICA 5. CUANTIFICACION DE VOLUMEN ESPLENICO PRE Y POST TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO



GRAFICA 6. RESPUESTA A TRATAMIENTO DE REEMPLAZAMIENTO ENZIMATICO EN EL VOLUMEN ESPLENICO.

RESULTADOS

El presente estudio no muestra predilección por un grupo de edad determinado ya que se tuvieron pacientes desde los 3 a los 8 años. (Grafica 1).

Los resultados obtenidos en base al sexo no tuvieron predilección por alguno, presentando 2 pacientes masculinos y 2 femeninos, correspondiendo al 50%. (Grafica 2).

Los hallazgos evaluados y encontrados en cada uno de los pacientes se presentaron de la siguiente manera: 3 de ellos (75%) se observó disminución del volumen de las visceromegalias con el Tratamiento de Reemplazamiento Enzimático (TRE), (figuras 1,2,3) mientras que uno de ellos (25%) no presentó respuesta al tratamiento. (Graficas 3,5). (figura 4).

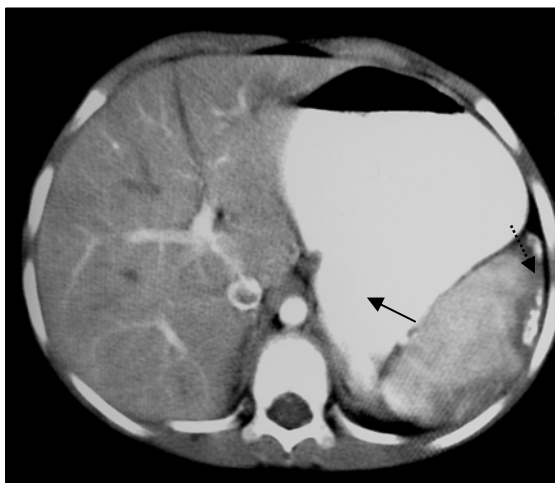
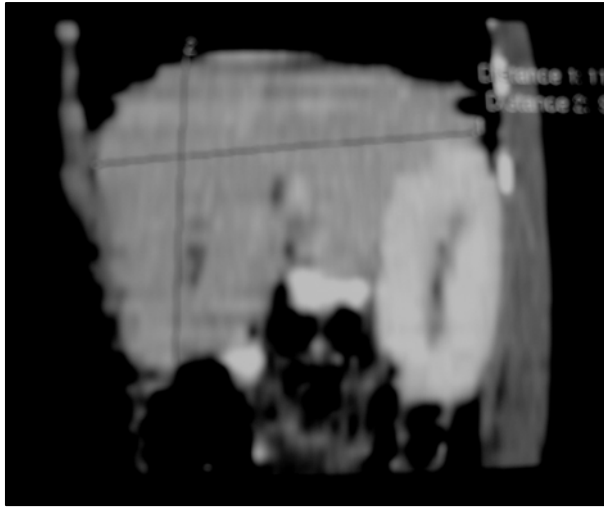
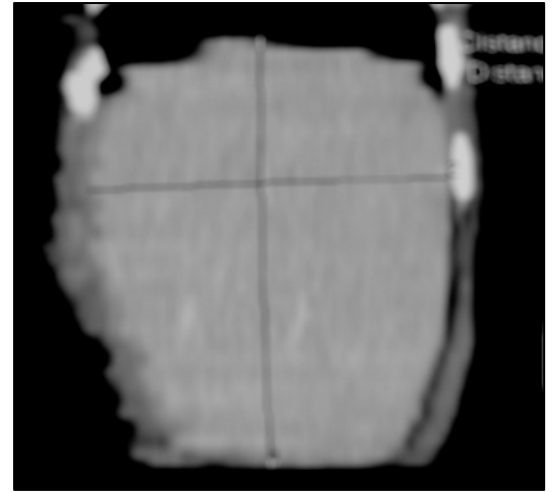


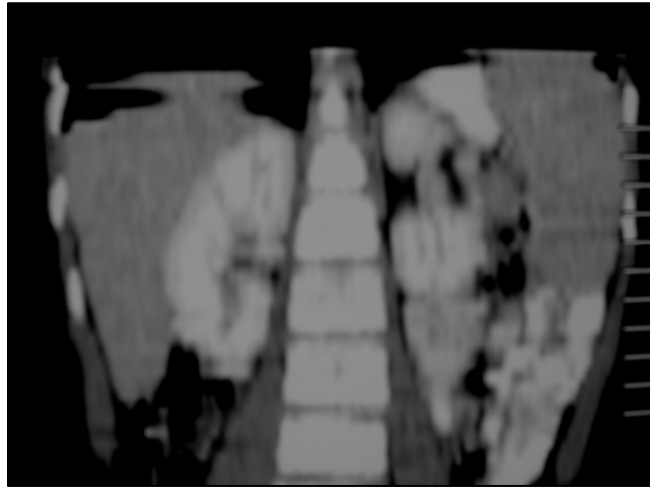
Figura 1. **Enfermedad de Gaucher tipo 1**. Imagen por TC contraste oral e IV. Corte transversal durante una fase arterial de inyección de medio de contraste en el que con el estómago a repleción se observa un efecto de volumen por parte del bazo que desplaza al primero en sentido ventral (flecha negra), además se reconocen defectos de opacificación periférica por infartos crónicos representados también por calcificaciones (flecha punteada)



a.



b.



c.

Figura 2. **Enfermedad de Gaucher tipo 1.** Imagen por TC, reconstrucción bidimensional por computadora. a. proyección parasagital sobre el hígado y riñón derecho, observe la magnitud longitudinal y anteroposterior del primero en relación con el segundo sin alteración densitométrica. b. reconstrucción parasagital a nivel del bazo, el cual llena prácticamente la totalidad del diámetro AP de la cavidad abdominal. c. reconstrucción coronal posterior útil para identificar la longitud visceral después de tratamiento. El porcentaje de reducción esplénica es del 65%.



Figura 3. **Enfermedad de Gaucher tipo 1.** Imagen por TC, reconstrucción bidimensional por computadora. Proyección coronal que demuestra una importante visceromegalia volumétrica previo al tratamiento enzimático, observe como el polo inferior tanto del bazo como del hígado alcanzan la cresta iliaca (flechas blancas punteadas).

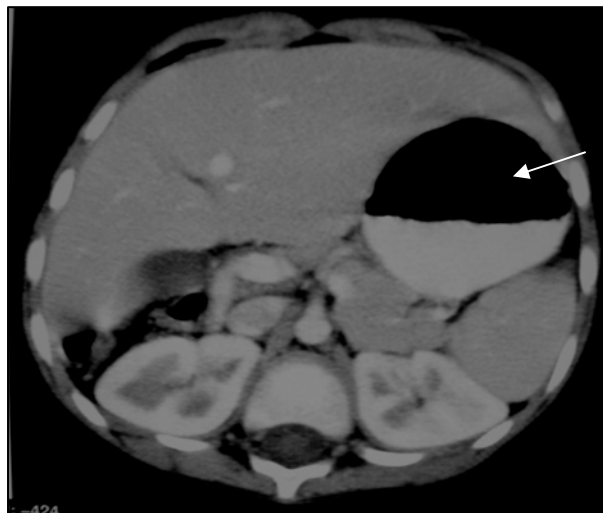


Figura 4 **Enfermedad de Gaucher tipo 1.** Imagen por TC contraste oral e IV. Corte transversal a nivel hepático a 6 meses del inicio de tratamiento, en este caso se observa un aumento en el volumen del órgano, note como el borde medial del lóbulo izquierdo alcanza la línea axilar anterior izquierda desplazando el estómago hacia atrás (flecha blanca).

El porcentaje de disminución del las visceromegalias en cada paciente quedaron de la siguiente forma: (Graficas 4, 6)

Casos	Hígado	Bazo
Caso 1	35%	65%
Caso 2	84%	64%
Caso 3	-12.5%	-14
Caso 4	82%	7%

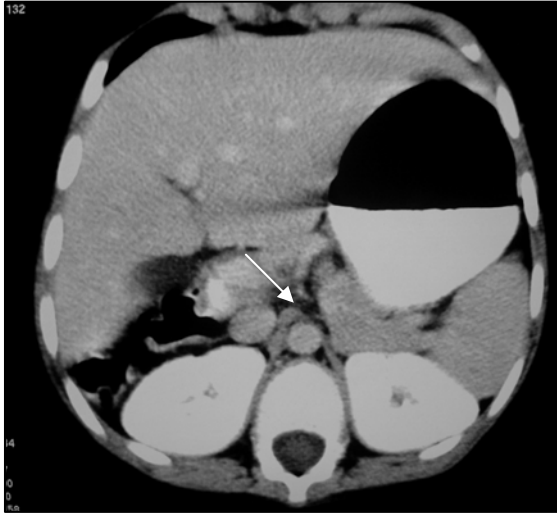
En dos de los pacientes (casos 1 y 2), se observaron cambios de densidad en el bazo, el cual presentaba zonas de menor densidad que no reforzaban tras la instilación de material de contraste que correspondieron a zonas de infarto y fibrosis. (Fig. 5).



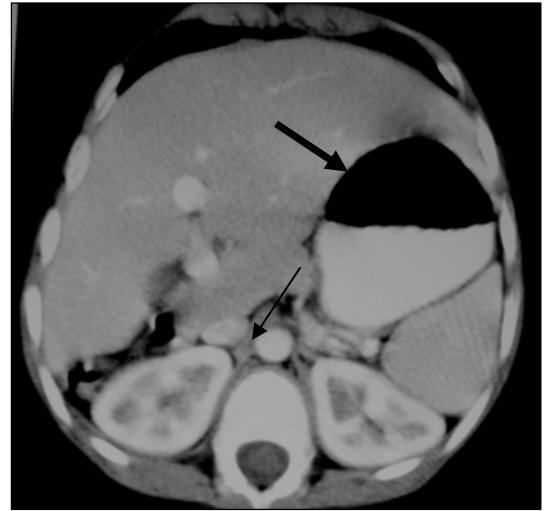
Figura 5. **Enfermedad de Gaucher tipo 1.** Imagen por TC contraste oral e IV. Observe la marcada hepatoesplenomegalia y las lesiones irregulares e hipodensas observadas en la periferia del bazo por ausencia de captación del material yodado (flechas blancas).

La densidad hepática no presento alteraciones en ninguno de los pacientes.

Solo uno de ellos (caso 3) no presento respuesta al tratamiento e incremento el tamaño de las vísceras abdominales en un 12% el hígado y el bazo en un 7% de su valor basal. (fig 6 y 7).

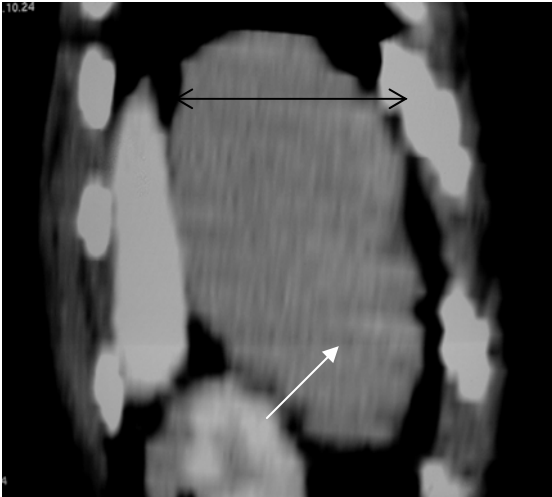


a.

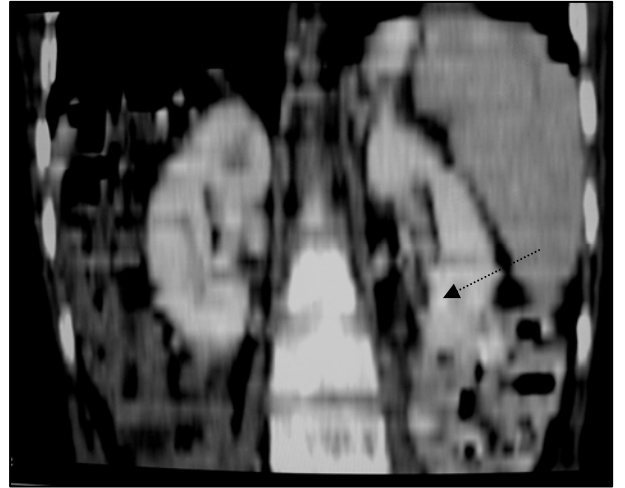


b.

Figura 6. **Enfermedad de Gaucher tipo 1**. Imagen por TC contraste oral e IV a. Imagen basal que demuestra hepatomegalia moderada sin gran efecto volumétrico, observe el limite del contorno del lóbulo izquierdo.(flecha blanca). b. 6 meses después del inicio del tratamiento el hígado ha incrementado su volumen comprimiendo y desplazando al estomago (flecha gruesa) y estructuras vasculares posteriores (flecha larga).



a.



b.

Figura 7. **Enfermedad de Gaucher tipo 1.** Imagen por TC, reconstrucción bidimensional por computadora. a. proyección parasagital que demuestra antes del inicio de tratamiento la magnitud del volumen esplénico, observe como el polo inferior del bazo rebasa únicamente al superior del riñón izquierdo, (flecha blanca), note también el incremento en el diámetro AP que prácticamente ocupa la totalidad del diámetro AP del abdomen (flecha bidireccional). B. a seis meses de tratamiento no hay respuesta a tratamiento observe como en este plano coronal el polo inferior del bazo ha alcanzado al inferior del riñón izquierdo (flecha punteada).

El promedio de respuesta al Tratamiento de Reemplazamiento Enzimático fue en el hígado de 67% y en el Bazo de 74%.

DISCUSION.

Desde que Phillipe E Gaucher describió la enfermedad que hoy día, lleva su nombre y que sirvió como marco para tu tesis graduacional se han reportado avances considerables tanto en el diagnostico como en el tratamiento de los pacientes aquejados por la enfermedad.

Tal es el caso de la Terapia de Reemplazamiento Enzimático, modalidad que es llevada a cabo con bastante éxito en el mundo entero.

En Latinoamérica, específicamente en México en el año de 2005 se realizo el primer consenso nacional para el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher implementándose la normatividad para su adecuado manejo.

Se especifico como parte del diagnostico y el seguimiento el uso de métodos de imagen que servirían para determinar la respuesta a tratamiento. Se determino realizar estudios basales entre los que se incluyen a la tomografía computada (TC) para cuantificar el volumen visceral, específicamente hígado y bazo que son los órganos que sufren el atesoramiento lisosomal.

De igual manera se recomendó realizar controles subsecuentes con la misma modalidad de imagen para valorar la respuesta a tratamiento. Dado que en México los recursos de salud no son homogéneos se planteo realizar el estudio cada año, este trabajo pretende de manera preeliminar a los 6 meses del inicio del tratamiento valorar la respuesta inicial.

Es así como se realizo el seguimiento de 4 pacientes afectados con enfermedad de Gaucher tipo I (no neuronopática) a los cuales se les cuantifico el volumen del hígado y del bazo previo al inicio de la terapia de reemplazamiento enzimático, se acordó que este basal correspondería al 100% del volumen visceral para en base a este valor determinar el porcentaje de reducción.

Como era de esperarse en tres de ellos la respuesta es aceptable encontrando un porcentaje de reducción del 67% del hígado y 74% del bazo, muy por encima del objetivo terapéutico reportado a nivel mundial que habla que el volumen hepático debe de disminuir de un 20 a 30% en el primer año y el bazo de un 30 a un 50%, es posible que sea necesario entonces ajustar las dosis apropiadas para cada paciente, individualizándolo, tomando como referencia este porcentaje de respuesta.

Llamo la atención que uno de nuestros pacientes al contrario de reducir la visceromegalia la incrementara a un 12% a nivel hepático y 14% a nivel esplénico, se ha documentado en la literatura internacional que existen algunos casos que hacen progresión de las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher posiblemente posiblemente mediado por un evento inmunológico mediado por anticuerpos.

Como se ha recomendado los estudios de imagen son recomendados en la evaluación visceral, los métodos multiplanares como la TC y la RM tienen un valor preponderante en los pacientes con Gaucher. La evaluación volumétrica permite mediciones muy exactas y reproducibles de los volúmenes del hígado y del bazo, además de permitir evaluar otras anormalidades en dichos órganos, es así como encontramos que uno de los pacientes presenta alteraciones en la densidad esplénica, es posible que en este exista infartos debido al volumen inicial y subsecuentemente fibrosis, la TC practicada a este paciente demostró la presencia de cicatrices fibróticas por infarto.

Es necesario continuar con la norma establecida en consenso para el manejo de los pacientes con Enfermedad de Gaucher con el objeto de determinar a largo plazo la respuesta a la Terapia de Reemplazamiento Enzimático, este reporte preeliminar muestra que la curva de respuesta es por demás aceptable por lo que se infiere que al paso del tiempo la visceromegalia será remitida en su totalidad para beneficio de este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES.

1. La enfermedad de Gaucher es una enfermedad hereditaria poco frecuente con una frecuencia de 1 por cada 40,000 a 200,000 habitantes.
2. Existen tres variedades de enfermedad de Gaucher en nuestra casuística todos los casos correspondieron al tipo 1 no neuronopático.
3. No existe predilección por sexo
4. El margen de edad fluctúa en nuestra casuística entre los 3 y los 8 años.
5. La Tomografía Computadorizada (TC) es el método de imagen diagnóstico de elección en la cuantificación volumétrica de las visceromegalias en los pacientes con Enfermedad de Gaucher.
6. A partir de cortes transversales podemos conformar imágenes multiplanares de ayuda en la cuantificación del volumen visceral.
7. Todos los estudios de imagen por TC deben de ser realizados con técnica de inyección de contraste en bolo.
8. La Tomografía Computadorizada es capaz de discernir lesiones intrínsecas de los órganos afectados por la Enfermedad de Gaucher (necrosis, fibrosis, etc.).
9. La respuesta a la Terapia de Reemplazamiento Enzimático es bien determinada a través de estudios de imagen específicamente TC.
10. No todos los pacientes presentaron una respuesta esperada a la terapia de reemplazamiento enzimático, debiendo buscarse otros factores que influyan en dicha respuesta.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente : _____

Cédula : _____

Edad : ___ años, ___ meses.

Sexo : () Masculino, () Femenino

VALORACION DE VISCEROMEGALIAS

HIGADO

ANTES DE LA TERAPIA

6 MESES.

LONGITUDINAL		
ANTEROPOST.		
TRANSVERSAL		
VOLUMEN		

BAZO.

ANTES DE LA TERAPIA

6 MESES.

LONGITUDINAL		
ANTEROPOST.		
TRANSVERSAL		
VOLUMEN		

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Neal S. Young, Photis Beris, Seminars in Hematology, vol.41, No.4, Supl 5, pags. 6-15.
2. Grabowski G.A., Antonio Baldellou, et al. Enfermedad de Gaucher no Neuropática en Pediatría, Presentación, diagnóstico y evaluación European Journal of Pediatrics 2003, publicación en línea.
3. Williams, Hematología, tomo 2, Editorial Salvat, pags. 1219-1223.
4. Charrow Joel MD, Andersson Hans MD, Kaplan Paige MD, et al. Terapia de Reemplazo enzimático y monitoreo en niños con enfermedad de Gaucher Tipo 1. The journal of Pediatrics, enero 2004, pags 1-20.
5. Baldellou Antonio, Andrea Generoso, et al. Enfermedad de Gaucher No Neuropatía en Pediatría, Recomendaciones para su tratamiento y monitoreo. European Journal of Pediatrics 2003, publicación en línea. Pags.1-10
6. González Hernández Alejandra, Hallazgos radiológicos de la afectación esquelética en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher por radiografía convencional atendidos en el hospital “ Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza. Trabajo de tesis 2005. Pags 1- 12.
7. Mota Ronald,MD. Complicaciones esqueléticas de la enfermedad de Gaucher . Monografía Clínica. Genzyme Therapeutics 2004.
8. Kawamoto Satomi, MD; Soyer Philippe A, MD; Foshman Elliot K, MD; Nonneoplastic Liver Disease: Evaluation with CT and MR Imaging, Radiographics 1998; 18 pags:827-838.
9. N. Belmatoug, MD; S.A. Duursma, MD; T.A Einhorn, M.D.; C.Niederau, MD; Skeletal Manifestations of Gaucher Disease Diagnosis, Evaluation and treatment, Monografía Clínica. Genzyme Therapeutics 1996.
10. N. Alentado Morell, R. Escrig Fernández, J.Dalmau Serra: Enfermedad de Gaucher tipo 1: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo: Acta Pediátrica Española. 2005; 63: pags. 373-376.
11. Comunicación preliminar. Consenso mexicano para el tratamiento y seguimiento de las Enfermedades por depósito lisosomal. Querétaro, México. 2005.