



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**“ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO
IZQUIERDO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD
DE GAUCHER DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN**

PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. PABLO GABRIEL RODRÍGUEZ ORTIZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN CARLOS CARPIO HERNANDEZ



MEXICO D.F.

2006



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.

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR. SERGIO FRANCO ORNELAS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA
U.M.A.E. DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de educación e investigación en salud.
U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Jorge E Menabrito Trejo.
Jefe de División de Pediatría
U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Mario González Vite.
Coordinador General del curso de especialización en Pediatría.
U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Juan Carlos Carpio Hernandez
Asesor de tesis y Médico Jefe de servicio de Cardiología Pediátrica.
U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Pablo Gabriel Rodríguez Ortiz
Médico residente de 4º año de la especialidad en
Pediatría Médica.
U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

AGRADECIMIENTOS:

*A Dios, por darme la vida, permitirme conocer
mis límites y superarlos día con día.*

*A mis padres y mis hermanos, por su apoyo incondicional
Y que a pesar de la distancia están conmigo en todo momento
La esencia de lo que soy es gracias a ustedes.*

*A mis amigos y compañeros
Gracias por compartir todos estos años
Éxito y felicidad en la vida*

*A los que ya no están
Gracias abuela, Gracias abuelo.*

*A todas aquellas personas que me han apoyado
Y a las que no también.*

Gracias.

ÍNDICE

Título	1
Resumen	2
Planteamiento del problema.....	3
Marco teórico.....	4
Justificación.....	9
Objetivo general.....	10
Hipótesis.....	11
Material y métodos.....	12
Resultados.....	17
Gráficas y Tablas.....	19
Discusión.....	23
Conclusiones.....	25
Referencias bibliográficas.....	26
Anexos.....	29

**“ESTUDIO DE LA FUNCION DIASTÓLICA DEL
VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

RESUMEN

ESTUDIO DE LA FUNCION DIASTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

OBJETIVO GENERAL. Identificar cuáles son los hallazgos ecocardiográficos en la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher del Centro Médico Nacional La Raza.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Observacional, Descriptivo, Transversal.

MATERIAL Y METODOS. Se solicitó el registro de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher al servicio de Hematología pediátrica del hospital, se les localizó por vía telefónica para invitarlos a participar en el estudio, se les realizó rastreo ecocardiográfico para exploración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (onda E, onda A, radio E/A, Edt, Flujo venoso pulmonar en sístole y diástole), fracción de eyección así como para valoración estructural cardiaca. Los datos se analizaron y clasificaron en alguno de los patrones de función o disfunción diastólica ventricular (relajación anormal, patrón pseudonormal y patrón restrictivo).

RESULTADOS. Se incluyeron 6 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 5 pacientes correspondieron a Enfermedad de Gaucher tipo 3 y 1 paciente a Enfermedad de Gaucher tipo 1. Por género 4 correspondieron a género masculino y 2 a género femenino. En los 6 se determinó mutación, pero solo están reportados los resultados de 3 pacientes tipo 3, la cual fue L444P/L444P, y en los otros 3 aún se encuentra pendiente. La edad promedio de inicio de sintomatología fue de 12 meses, con inicio de terapia de reemplazo enzimático a los 25 meses. Los hallazgos de manifestaciones fueron: hematológico con anemia de grado variable y trombocitopenia. El 100% de los pacientes estudiados cursaron con trombocitopenia, hepatomegalia y esplenomegalia. En esta serie por ser predominantemente tipo 3, hubo manifestaciones neuronopáticas, siendo las principales: retraso psicomotor, crisis epilépticas de ausencia, apraxia oculomotora, defectos de conducción auditiva y estrabismo. A nivel óseo se encontró osteopenia en 83% de los pacientes. En la corroboración diagnóstica se realizó determinación de betaglucosidasa y quitotriosidasa, así como aspirado de médula ósea en el 100% de los pacientes.

A nivel cardiológico se encontró que 2 pacientes (33%) tuvieron alteraciones en la función diastólica de ventrículo izquierdo (relajación anormal), no hubo afectación en la fracción de eyección, ni datos de miocardiopatía hipertrófica en ningún paciente, no se encontraron alteraciones estructurales a nivel de válvulas, septum interventricular ni interauricular, aorta ni pericardio.

CONCLUSIONES. La evaluación y monitorización es sumamente importante para el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher y la tecnología moderna ha hecho posible realizar cada vez mejores evaluaciones con métodos menos invasivos. Por lo que es necesario promover no solo la realización, sino también la actualización de guías diagnósticas y de seguimiento de acuerdo a las implicaciones existentes y nuevas que se encuentren para esta enfermedad.

Los hallazgos en este estudio de disfunción diastólica leve de ventrículo izquierdo o patrón de relajación anormal en 2 pacientes (33% de la muestra) tanto de Enfermedad de Gaucher tipo 1 como de tipo 3, establece bases para búsqueda intencionada de este tipo de alteraciones, no solamente por la metodología usada en este estudio, sino también con nuevas técnicas.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher, ecocardiografía. Función diastólica de ventrículo izquierdo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La unidad médica de alta especialidad Dr. Gaudencio González Garza, es actualmente un centro de referencia nacional para la detección y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, sin embargo no se cuenta con un registro institucional de la existencia de afectación cardiológica en estos pacientes, por lo que se plantea la siguiente pregunta:
¿ Cuáles son los hallazgos ecocardiográficos en la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher del Centro Médico Nacional La raza ?

MARCO TEORICO

En el año de 1882 un estudiante de medicina francés llamado Phillipe C.E. Gaucher, describió en su tesis de graduación lo que él pensaba que era un epiteloma en una mujer de 32 años con esplenomegalia. En el análisis histopatológico del bazo había presencia de grandes células que no eran características de este órgano.(1) Sin embargo la descripción de casos posteriores con afectación sistémica, revelaron la naturaleza familiar, así como la variabilidad de signos, síntomas y edad de presentación de esta enfermedad. Debido a la descripción de sus hallazgos, desde 1905 se reportan casos de esplenomegalia primaria “tipo Gaucher”(Brill y Mandelbaum), y en 1916 se menciona ya como enfermedad de Gaucher o esplenomegalia de células grandes.(2) El primer caso con afectación neurológica en un niño fue descrita en 1927 por Oberling y Woringer, y una variante juvenil neuronopática se describió en Suecia en 1959 por Hillborg. Fue hasta 1965 cuando Roscoe Brady, encontró deficiencia de la actividad enzimática para el metabolismo de los glucocerebrósidos en la enfermedad de Gaucher(EG).(3) La EG es la patología de depósito lisosomal más común.(4) Es una condición multisistémica producida por mutaciones recesivas autosómicas en el gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa (β -glucosidasa ácida-Cromosoma 1q21)(GBA; Banco de genes-EMBL acceso numero J03059). (5)

La deficiencia en la actividad de la glucocerebrosidasa provoca acumulación de su principal sustrato la glucosilceramida (N-acil-esfingosil-1- β -D-glucosido), en diferentes tejidos, pero principalmente en los lisosomas de los macrófagos que se transforman en células de depósito, conocidas comúnmente como “células de Gaucher”, estas células infiltran diferentes órganos como el hígado, bazo, médula ósea, hueso, pulmón y ganglios linfáticos.(6)

La EG comprende un amplio espectro de presentaciones, se han delineado tres formas clínicas en base a la presencia y grado de progresión de la sintomatología neurológica. (Tabla 1)

El diagnóstico puede ser establecido en la infancia, adolescencia e incluso hasta la 8ª década de vida. Algunos pacientes pueden tener sintomatología mínima, mientras que otros sintomatología debilitante o discapacitante, de tipo hematológica, visceral y ósea. (7)

La forma de mayor prevalencia, es la variante no neuronopática, denominada también del tipo adulto o enfermedad de Gaucher tipo 1(OMIM 230800), corresponde al 95% de los casos. Ha sido considerada tradicionalmente de adultos, sin embargo el registro de Gaucher (Gaucher's registry) -una base de datos observacional internacional- descubrió que la mayoría de los individuos con EG no neuronopática presentan manifestaciones durante la infancia o la adolescencia. En el registro el 49% de los pacientes con la variante no neuronopática fueron diagnosticados antes de los 10 años de edad. Ocurre en 1 de 40,000 a 60,000 casos en la población general, siendo de tipo panétnica. En la población judía Ashkenazi se detecta en proporción de 1:400 a 1:600. (8,9) Puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele aparecer después de la infancia y en ocasiones en la edad adulta. La expectativa de vida varía de 6 a 80 años. El cuadro clínico depende de la hipertrofia e hiperplasia de los macrófagos en distintos órganos, que causan disfunción hepatoesplénica y de los elementos normales de la médula ósea que, a su vez, provocan infartos y fracturas óseas.(10)

Otros órganos que resultan dañados son los pulmones, las placas de Peyer y los nódulos linfáticos. La esplenomegalia es la manifestación más frecuente. Puede desarrollarse hiperesplenismo con infartos y fibrosis; éste y la infiltración a médula ósea causan citopenias, con recuentos plaquetarios incluso menores a 30,000/ μ l, anemia la cual puede ser severa de menos de 8 g/dl con presencia de astenia, disnea y descompensación hemodinámica. La hepatomegalia también es frecuente y puede llegar a la hipertensión portal. Se ha detectado hipertensión pulmonar por lesión intersticial, intracapilar, alveolar o consolidación lobar, así como neumopatía intersticial.(11,31) También se ha observado síndrome hepatopulmonar en pacientes que tienen esos tipos de lesiones. Los factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar incluyen pacientes esplenectomizados tratados con terapia de reemplazo enzimático (TRE), sexo femenino, mutación del gen de la glucocerebrosidasa diferente a N370S, polimorfismo para el gen de la enzima convertidora de antiotensina.(1) Aunque estos pacientes no tienen afección neurológica primaria, se ha detectado compresión medular secundaria a lesión vertebral por osteopenia severa. Conforme avanza la enfermedad, el daño óseo aparece hasta en 70 a 100% de los pacientes, y su magnitud va desde pacientes asintomáticos, hasta lesiones líticas focales, esclerosis y osteonecrosis. También se han descubierto casos con émbolos a cerebro secundarios a fracturas óseas.(12) Los cambios radiológicos son generalizados; predominan en miembros inferiores, donde hay infiltración de la médula ósea, con remodelación tubular, lo que da las imágenes en matraz de Erlenmeyer en la parte distal del fémur. Aproximadamente la mitad de los niños con EG presentan retardo en el crecimiento y el 25% tiene una estatura menor comparada con la media de sus padres, así como retardo en el desarrollo puberal, se ha observado que la terapia de reemplazo enzimático permite a los pacientes mejorar su tasa de crecimiento.(1) (6) (10)

El tipo 2(OMIM 230900) es conocida también como forma infantil neuronopática aguda, corresponde al 1% de los casos. Implica un pronóstico sombrío ya que es la forma más rara (1-100,000 a 1-500,000) y severa, con un promedio de sobrevivida de 9 meses y máximo de 2 años, generalmente como resultado de disfunción de tallo cerebral. Recientemente se han descrito dos subtipos: una forma perinatal en recién nacidos con Enfermedad de Gaucher, ictiosis congénita e hydrops fetalis y una forma infantil en la que los pacientes aparentan ser normales al nacimiento, pero posteriormente desarrollan hepatoesplenomegalia, detención de crecimiento, caquexia, apnea y deterioro neurológico con afectación de pares craneales en los primeros 6 meses de vida y algunos crisis presentan crisis epilépticas mioclónicas o generalizadas. (7)(9)(15)

El tipo 3 (OMIM 231000) es una forma crónicamente progresiva conocida como forma neuronopática juvenil subaguda, corresponde al 2 a 3% de los casos.(9) Se presenta entre la infancia y la adolescencia, generalmente la hepatoesplenomegalia precede a la afectación neurológica, la edad de inicio es variable, algunos pacientes presentan enfermedad neurológica progresiva con crisis epilépticas mioclónicas generalizadas y visceromegalia leve a moderada, otros tienen afectación visceral extensa y ósea, con el desarrollo temprano de parálisis supranuclear horizontal, ataxia, paraplejía espástica, oftalmoplejía, apraxia oculomotora y demencia, así como presencia de afectación cardíaca con calcificación de válvulas, insuficiencia valvular e hipertensión arterial pulmonar secundaria, a demás se ha descrito opacidad corneal e hidrocefalia. (13)(14)(16)(17)

La enfermedad de Gaucher se transmite con carácter autonómico recesivo. Esta enfermedad es más frecuente en la población judía Ashkenazi. Se presenta en 1 de 400-600 personas. El riesgo de ser portador entre los individuos de esta etnia es de 1:10-20, a diferencia de lo que sucede en otros grupos étnicos, donde el riesgo de ser portador de la alteración es de 1 en 3,500 a 7,000 recién nacidos vivos, y la frecuencia de padecer la enfermedad es aproximadamente de 1:75,000 a 1:100,000.(8)(9)(14)

Cuadro 1. Clasificación de la enfermedad de Gaucher.

Aspecto clínico	Tipo 1 No Neuronopática	Tipo 2 Neuronopática Aguda	Tipo 3 Neuronopática Subaguda
Inicio	Infancia/Vida adulta	Infancia	Infancia/Adolescencia
Hepatoesplenomegalia	Mínima a severa	Moderada	Leve a severa
Afectación ósea	Mínima a severa	Mínima	Mínima a severa
Curso Neurodegenerativo	Ausente	++++	+ a ++++ progresiva
Sobrevivencia	6 a 80 años	Menor 2 años	5 a 50 años
Etnicidad	Panétnica (Judíos Ashkenazi)	Panethnica	Panétnica (Polacos, Norbothianos-suecia, tribu árabe Jenin)
Frecuencia estimada	1:40,000-1:60,000 (1:400-1:600 judíos Ashkenazi)	1:100,000	1:100,000

Grabowski G. Blood Reviews 1998

Varios estudios han demostrado la heterogeneidad molecular de la deficiencia de glucocerebrosidasa, y más de 200 mutaciones del gen han sido identificadas, incluyendo mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, rearrreglos y aberraciones.(18)

Basados en datos del registro internacional de la enfermedad de Gaucher (Grupo de colaboración internacional en 1999), 29% tienen el genotipo N370/N370S, 20% el N370S/?, 16% con la mutación N370S/L444P, 12% cuentan con la N370/84GG, 6% la L444P/L444P, 3% L444P/?, 1% cursa con mutaciones desconocidas y 10% el resto de éstas. Las mutaciones más frecuentes en poblaciones no judías son: F2131 (754T) en japoneses; G377S (1246A) en portugueses; la D409H (1342C) en españoles, y la forma R496H (1604A) en judíos y no judíos.(8)

El diagnóstico de la EG es sugerido por la presencia de células de Gaucher llenas de lípidos en el frotis de aspirado de médula ósea o en una biopsia de hígado o bazo, en un paciente con anemia crónica, trombocitopenia o esplenomegalia; Es característico la presencia de estriaciones finas en el citoplasma que semeja a papel de seda corrugado. Sin embargo el diagnóstico debe de ser establecido por la demostración de deficiencia de actividad de la glucocerebrosidasa en cultivos de fibroblastos o leucocitos, o mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa en leucocitos de sangre periférica. Los individuos con la forma adulta suelen tener una actividad enzimática de 10 a 30 % sin embargo los niños con afectación mas severa tendrán menos de 10% de actividad enzimática. También se realizado determinación prenatal por medio de determinación de la actividad enzimática alrededor de la semana 10 en las vellosidades coriónicas o cultivo de células amnióticas en la semana 14.(19) La acumulación del glucocerebrosido en el interior de las células estimula la producción de otras enzimas que pueden servir de manera indirecta para sugerir diagnóstico y monitoreo de la enfermedad, como son:

fosfatasa acida tartrato resistente, betahehexosaminidasa, enzima convertidora de angiotensina, Quitotriosidasa, la cual se considera un marcador importante y que suele elevarse incluso varios miles de veces, así como recientemente la citosina activada-reguladora pulmonar.(20)

En 1991 un producto derivado de la placenta humana (alglucerasa, Ceredase; Genzyme Corporation, Cambridge, MA) mostró ser efectivo y seguro en revertir las manifestaciones hematológicas y viscerales en la enfermedad de Gaucher (en un estudio de 12 pacientes). Posteriormente en 1994, se introdujo Cerezyme (imiglucerasa) enzima recombinante humana, después de un estudio con pacientes de EG en el Mount Sinai Medical Center en Nueva York por Grabowski y colaboradores. Los estudios han demostrado que las dos preparaciones son equivalentes, pero actualmente solo la imiglucerasa esta disponible comercialmente. Ambas preparaciones enzimáticas son administradas vía intravenosa en infusión de 1 a 2 horas, típicamente se usan dosis de 30 a 60 U por Kilo de peso administradas en intervalos de 2 semanas. El beneficio clínico derivado de la TRE así como su perfil de seguridad, le han permitido a la terapia de reemplazo enzimático ser el estándar de tratamiento para los pacientes con EG sintomática.(10,21). En 2002 se aprobo el uso de un agente oral en Europa (miglustat, Zavesca; Actelion Pharmaceutical, Ltd, Basil, Switzzelland) para pacientes sintomáticos con EG, en los cuales la TRE es inapropiada (ej. Reacción adversa a la infusión de la enzima, o incapacidad para hallar acceso venoso, formación de inhibidores)(22). En los estado unidos el uso de miglustat se aprobó en 2003, sin embargo en la comparación con ERT, la mejoría en las distintas afectaciones de ocasiona la EG parece ser menor.(23)

A pesar del manejo enzimático específico que se tiene en la EG, ésta tiene un impacto tanto en la salud física, como mental funcional del paciente y familia, por lo que se requiere un equipo médico multidisciplinario para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

A pesar de que inicialmente se creía que en la Enfermedad de Gaucher no había afectación cardiaca, actualmente se ha demostrado que esto es incorrecto. Ya que desde 1978 se describió infiltración intersticial en miocardio de ventrículo izquierdo en una paciente de 28 años de edad.(24) Sin embargo ha sido a través del tiempo que cada vez se ha asociado esta enfermedad a distintas alteraciones cardiológicas, como: cardiomiopatía severa congestiva, cardiomegalia por calcificación de la aorta ascendente, calcificación de la válvula mitral y del anillo, ectasia anulo aórtica, Así como hipertensión arterial pulmonar, determinada de manera indirecta por insuficiencia tricuspídea.(25) Calcificación o adelgazamiento de las válvulas mitral y aórtica; que han sido principalmente asociadas a la mutación D409H. (26)(27)(28)

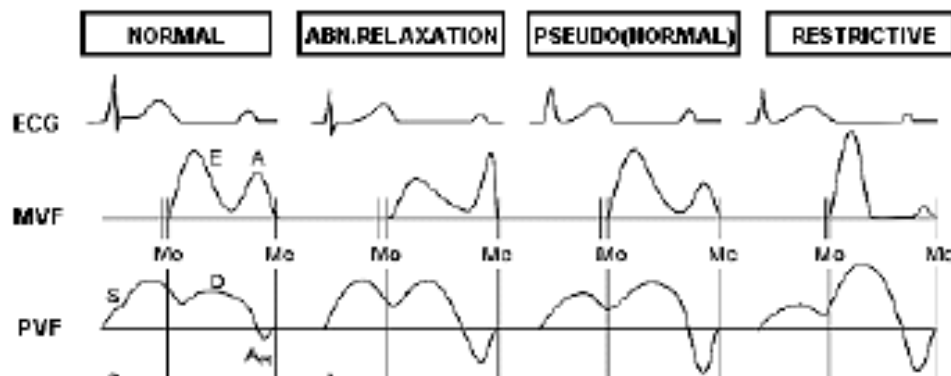
La infiltración miocárdica con células de Gaucher ha sido demostrada en tanto en tejido miocárdico y valvular, por lo que se piensa que en la patogénesis del daño valvular pueden estar implicados mecanismos de daño celular hacia matriz proteica e integrinas. (26)

En la evolución de la enfermedad de Gaucher la infiltración miocárdica puede traducirse como dilatación ventricular, principalmente observada en ventrículo izquierdo, que es una característica a sospechar en las enfermedades de tipo metabólico infiltrativo. (29) (30) Sin embargo gracias a los adelantos tecnológicos que se han logrado recientemente es posible detectar de manera mas temprana alteraciones en el

funcionamiento sistólico así como el llenado diastólico alterado del ventrículo izquierdo.(32) El ecocardiograma doppler es capaz de estudiar el flujo mitral, que refleja el gradiente de presiones transmitral, así como también estudiar el flujo de las venas pulmonares, que representa el llenado de la aurícula izquierda. Ambos el gradiente mitral y el llenado de la auricular izquierda, son determinantes del llenado ventricular izquierdo. La morfología espectral del registro doppler del flujo mitral variará según las propiedades diastólicas.(34)

Se han identificado 4 patrones de clasifican grados de función/disfunción diastólica: 1.- función diastólica normal. 2.- Relajación anormal. 3.- Pseudonormalización. 4.- Patrón restrictivo.(figura 1) (33)

Figura 1.



ECG: electrocardiograma, MVF: flujo valvular mitral, PVF: flujo venoso pulmonar
 NORMAL: Patrón normal, ABN.RELAXATION: Relajación anormal, PSEUDO(NORMAL):
 Patrón pseudonormal, RESTRICTIVE: Patrón restrictivo.

Garcia y Thomas. *Ecocardiography*. 1999; 16: 501-508

A pesar que desde 1978, se describió infiltración intersticial cardiaca, y con el paso del tiempo las técnicas para evaluación de funcionamiento ventricular no invasivas han mejorado, los reportes acerca de función y disfunción ventricular en enfermedad de Gaucher son escasos. (24)(26)(30)(32)(35) Los reportes principalmente han consistido en hallazgos relacionados con afectaciones estructurales, sin embargo las alteraciones en el funcionamiento diastólico, principalmente del ventrículo izquierdo pueden presentarse en padecimientos infiltrativos como: síndrome de Hurler, Enfermedad de Fabry, Amiloidosis, y enfermedad de Gaucher, a pesar de que se puede presentar alteración del llenado ventricular. El volumen diastólico puede ser normal o disminuido, la función sistólica puede mantenerse normal, cuando menos al inicio de la enfermedad, y el espesor de las paredes ventriculares puede ser normal o incrementado dependiendo de la causa subyacente. (35) Actualmente no hay reportes acerca de estudios similares realizados en nuestro país.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se especula que la afectación cardíaca en la EG puede ser más común de lo que se pensaba previamente, y que de hallazgos aislados, que eran reportados por estudios de necropsia, en la actualidad el acceso a instrumentos como la ecocardiografía, tanto transtorácica como transesofágica, hace posible la detección más fácil de alguna alteración. En nuestro país la información acerca de este padecimiento es muy escasa. Hay un estudio retrospectivo publicado acerca de hallazgos en un grupo pediátrico de estos pacientes. (carvajal y cols. 2002) En nuestro hospital se tienen reportes en dos tesis de posgrado, una acerca de la demografía, así como hallazgos clínicos y paraclínicos en pacientes pediátricos con esta enfermedad (Solis Labastida. 2005), y otra acerca de hallazgos por radiología convencional (Flores Sorcia. 2005), Sin embargo en ninguno de estos estudios se aborda el aspecto cardiológico de esta enfermedad, así como tampoco hay ningún estudio publicado en este aspecto en población mexicana. A pesar de que la mutación D409H es la que se ha asociado de manera específica a alteraciones valvulares y calcificación, no es la única alteración cardiológica que se observa en estos pacientes. En la evolución de la enfermedad de Gaucher la infiltración miocárdica puede traducirse como dilatación ventricular, miocardiopatía restrictiva, principalmente observada en ventrículo izquierdo, siendo ambas de severidad considerable. (29) (30) La disposición actual de métodos de exploración no invasivos y la disposición de nuevas técnicas de valoración de funcionamientos sistólico y diastólico, puede permitir una detección más temprana de alteraciones, principalmente del funcionamiento ventricular diastólico. El propósito principal de este estudio es documentar por medio de ecocardiografía, la existencia o no, de alteraciones en la función diastólica ventricular izquierda en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher del Centro Médico Nacional La Raza, ya que esta función expresa el patrón de llenado ventricular y la existencia o no de alguna alteración, además que la permite la exploración de otras estructuras cardíacas, tales como válvulas, septos, aorta etc.

Una detección temprana y adecuada, tiene especial importancia para el manejo y pronóstico del paciente ya que algunos de estos casos se han asociado a muerte súbita, en edades que pueden variar desde los 2 hasta los 20 años.(27)

Siendo además el primer estudio con abordaje cardiológico específico para este tipo de pacientes en realizarse en nuestro país.

OBJETIVO GENERAL

Identificar cuales son los hallazgos ecocardiográficos en la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher del Centro Médico Nacional La Raza.

HIPÓTESIS

Hipótesis General.

Los pacientes pediátricos con Enfermedad de Gaucher del Centro Médico Nacional La Raza, cursan con alguna afectación de la función diastólica de ventrículo izquierdo detectada por ecocardiografía, cuyo patrón puede ser: 1.- Relajación anormal. 2.- Pseudonormalización. 3.- Patrón restrictivo.

Hipótesis Nula.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher del Centro Médico Nacional La Raza, tienen un patrón normal de la función diastólica del ventrículo izquierdo, detectada por ecocardiografía.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo, transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Paciente con edad de 1 a 16 años.
- 2.- Ambos sexos, masculino y femenino
- 3.- Diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher, establecida por determinación de actividad enzimática de glucocerebrosidasa.
- 4.- Realización de ecocardiograma durante protocolo de estudio o seguimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Que no haya aceptado participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Que no se haya encontrado al paciente ni expediente clínico correspondiente.
- 2.- Que no se haya encontrado al paciente, se encuentre expediente clínico y no se haya realizado ecocardiograma.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente. *Enfermedad de Gaucher.*

Definición conceptual. Transtorno lisosomal, caracterizado por deficiencia enzimática de la beta glucocerebrosidasa, tiene un amplio espectro clínico, se divide en tres tipos: tipo 1 presenta visceromegalias, pancitopenia y alteraciones esqueléticas. El tipo 2 presenta además un deterioro neurodegenerativo y muerte en la niñez. El Tipo 3 tiene afección neurológica subaguda.

Definición operacional. Pacientes pediátricos de 0 a 16 años de edad con detección de deficiencia enzimática de beta glucocerebrosidasa y diagnóstico corroborado de enfermedad de Gaucher.

Indicador: expediente clínico con protocolo de estudio realizado y diagnóstico confirmatorio.

Escala de medición: Nominal

Variable dependiente. *Función diastólica del ventrículo izquierdo.*

Definición conceptual:

Función diastólica de ventrículo izquierdo corresponde a una secuencia compleja de varios eventos interrelacionados que permite el llenado ventricular adecuado tanto en reposo como durante el ejercicio, sin un incremento anormal de la presión diastólica final del ventrículo correspondiente y de la presión auricular media.

Definición operacional: La función diastólica del ventrículo izquierdo corresponde a detección mediante ecocardiografía de la onda E y la onda A; que se entienden como la velocidad de flujo en la diástole temprana y la velocidad pico en la contracción ventricular respectivamente, radio E/A, Velocidad de desaceleración de onda E, y relación sistólica (S)/ Diastólica (D) del flujo venoso pulmonar. La relación entre estas tres determinantes expresa el tipo de patrón de llenado ventricular. (función diastólica normal, relajación anormal, pseudonormalización, patrón restrictivo)

Indicador: Exploración mediante ecocardiografía.

Escala de medición: Nominal

Otras variables de relevancia:

Características demográficas: Edad y sexo

Características clínicas: Tiempo de evolución de Enfermedad de Gaucher.

Tipo de Enfermedad de Gaucher.

Edad.

Definición conceptual. Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Definición operacional: Tiempo que ha transcurrido desde la fecha de nacimiento que informe el familiar del paciente y se verifique en el expediente clínico hasta la fecha de ingreso en el estudio.

Indicadores. Entrevista con el familiar y/o expediente clínico.

Escala de medición: Cuantitativa. Unidad de medición: años y meses.

Sexo

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, lo masculino de lo femenino.

Definición operacional: Características observables durante la evaluación médica del paciente y que permitan distinguirlo como hombre o mujer.

Indicador: Exploración médica y/o expediente clínico.

Escala de medición: Nominal dicotómica

Características clínicas:

Tiempo de evolución de la enfermedad de Gaucher.

Definición conceptual: Noción abstracta de sucesión o medida de duración a partir de que se padece la enfermedad.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde la primera manifestación clínica o paraclínica de la enfermedad, hasta la fecha de ingreso al estudio.

Indicador: Informe del familiar sobre la fecha de la primera manifestación clínica o paraclínica de la enfermedad y/o expediente clínico.

Escala de medición: Cuantitativa. Unidad de medición: Años y meses

Tipo de Enfermedad de Gaucher

Definición conceptual: El tipo 1 presenta visceromegalias, pancitopenia, alteraciones esqueléticas así como hipertensión arterial pulmonar. El tipo 2 presenta además un deterioro neurodegenerativo agudo y muerte en la niñez, con un promedio de 6 a 9 meses y excepcionalmente 2 años. El Tipo 3 tiene afección neurológica subaguda, de manera lenta y progresiva durante infancia y adolescencia.

Definición operacional: Durante entrevista y/o revisión de expediente clínico se confirmará la clasificación de cada paciente, en acuerdo con la clasificación señalada en la definición conceptual.

Indicador: Manifestaciones clínicas y paraclínicas descritas por el familiar y/o corroboradas en el expediente clínico.

Escala de medición: Nominal.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Gaucher, que fueron atendidos en el servicio de hematología pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, del Centro Médico Nacional La Raza, del período comprendido de enero de 1994 a Julio del 2006 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

METODOLOGIA

Por medio del servicio de Hematología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” (UMAE GGG), a través del Dr. Sergio Franco Ornelas, se dispuso del registro de pacientes con enfermedad de Gaucher. Se localizó a los pacientes que cumplieron criterios de inclusión a través de los datos correspondientes a dirección y número telefónico incluidos en el expediente clínico y formatos de registro institucionales, se les invitó en el estudio, ya que la valoración cardiológica esta normada de manera internacional como protocolo de estudio y seguimiento de los pacientes. La realización de ecocardiograma quedó a cargo del Dr. Juan Carlos Carpio Hernández, cardiólogo pediatra, jefe de servicio de cardiología pediátrica de la UMAE GGG, con la utilización de un equipo de ecocardiografía marca Hewlett Packard modelo 5500.

Las velocidades de flujo transmitral se detectaron mediante colocación de la muestra volumen a nivel de las puntas de las valvas de la mitral, donde se registró el doppler del llenado ventricular, se tomarán las imágenes con una velocidad de barrido de 50 m/s y se grabaron en un video VHS.

Se midieron los siguientes parametros: velocidad pico en diástole temprana (onda E) y durante la contracción atrial (onda A), radio E/A, tiempo de desaceleración de la onda E (Edt), velocidad del flujo pulmonar durante la sístole (S) y la velocidad de flujo pulmonar durante la diástole(D), fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Se evaluó por medio de ecocardiografía modo M y bidimensional: Válvulas, pericardio, aorta, septum interventricular, pared posterior de ventrículo izquierdo, morfología de aurículas y ventrículos.

La descripción de los hallazgos se concentró en una hoja de registro (anexo 1) y por medio del análisis de los resultados obtenidos y clasificó a los pacientes en alguno de los siguientes patrones. (cuadro 2)

Cuadro 2. Patrón de función diastólica de ventrículo izquierdo

Parámetro.	Normal	Relajación Anormal (disfunción diastólica leve)	Patrón Pseudonormal (disfunción diastólica moderada)	Patrón Restrictivo (Disfunción diastólica severa)
Radio E/A	Dentro del intervalo de referencia correspondiente para la edad. (*)	Menor al intervalo de referencia correspondiente para la edad o <0.75 (*)	Normal o mayor al intervalo de referencia correspondiente para la edad (*)	> 2
Edt	Dentro del intervalo de referencia correspondiente para la edad.(*)	Dentro del intervalo de referencia correspondiente para la edad. (*)	< 150 ms o menor de -DS del valor de referencia para la edad	< 150 ms
Relación S/D	S > D	S > D	S < D	S < D

Winter y Gudmundsson. Int J Cardiovasc Im. 2004; 20: 101-106

* Diaz G, Sandoval N, Velez J, Carrillo G. Cardiología pediátrica. Mc Graw Hill. Colombia. 2003 (Valores contenidos en anexo 2)

Para las variables nominales se utilizó estadística descriptiva con cálculo de medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se obtuvo la información de los pacientes con enfermedad de Gaucher que han sido atendidos en el servicio de hematología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza. Siendo en total 18 pacientes de los cuales 8 han sido del género masculino (45%) y 10 del género femenino (55%). El 50% (9) han sido de tipo 1, 16.6% (3) tipo 2 y 33.4% (6) de tipo 3. Actualmente se encuentran vivos 14 (77.7%). (GRAFICO 1)

Por edad fueron 6 pacientes (100%) los que cumplieron con los criterios para formar parte del estudio, siendo 2 de género femenino (33.4%) y 4 de género masculino (66.6%).

El 83.4% (5) fueron de tipo 3, entre los cuales se incluyó a las 2 pacientes de género femenino y solo 1 paciente fue tipo 1 (16.6%), todos ellos se encuentran actualmente en tratamiento de reemplazo enzimático y bajo manejo por el servicio de hematología pediátrica. (TABLA 1)

Se realizó determinación de mutación (las 4 más comunes) en los 6 pacientes, de los cuales 3 fueron L444P/L444P, y en los otros 3 aun queda pendiente el resultado. Esta mutación es la más comúnmente encontrada en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 3 a nivel mundial.

El rango de edad de inicio de sintomatología fue de 6 meses a 2 años, con promedio de 12 meses, y la edad de inicio de terapia de reemplazo enzimático de 1 a 3 años con media de 2 años 1 mes. (GRAFICO 2)

La edad actual de los pacientes varió de 2 años 4 meses a 11 años 7 meses, con promedio de 6 años 11 meses.

Prácticamente el 100% de los pacientes presentó crecimiento visceral con hepatomegalia y esplenomegalia corroborado por exploración abdominal y/o ultrasonido abdominal.

Entre las alteraciones hematológicas se detectó trombocitopenia en el 100% de los pacientes con rango de 34,000 y máxima de 102,000 con promedio de 62,400. Posterior a terapia de reemplazo enzimático hubo recuperación de las cifras de plaquetas hasta promedio de 224,000. Ambas alteraciones: crecimiento hepatoesplénico y trombocitopenia estuvieron presentes en el 100% de los pacientes al momento de diagnóstico. Otro hallazgo fue anemia de grado variable con determinación mínima de 7.5 g/dl y máxima de 12.3 gr/dl, con promedio de 9.3 g/dl, y promedio posterior a terapia de reemplazo enzimático de 13.2 g/dl. (GRAFICAS 3 Y 4)

Entre las manifestaciones de la enfermedad también se observó afectación ósea en 5 pacientes (83.4%), siendo la principal, visualización de signo de matraz de Erlen-meyer, que traduce osteopenia, además de haberse presentado fractura en vértebra a nivel de L2 en un paciente. (16.4%). En los pacientes de tipo 3 las principales manifestaciones neurológicas fueron: Retraso psicomotor (80%), crisis convulsivas de ausencia típicas (60%), apraxia oculomotora (40%) y defectos auditivos de conducción (20%). En un paciente se encontró estrabismo. Los pacientes con crisis de ausencia son tratados actualmente con carbamacepina.

En cuanto a crecimiento al momento de detección de la enfermedad, 4 pacientes tenían afectación de talla por debajo de percentila 3 a lo esperado para edad, y 3 (60%) peso bajo, lo que traduce desnutrición de grado variable, e indirectamente se infiere afectación crónica multisistémica.

En cuanto al abordaje diagnóstico, prácticamente el cuadro inicial fue con visceromegalias en el 100%, posteriormente con realización de aspirado de médula ósea en el 100% de ellos y con presencia de células de gaucher en 5 (83.4%) y en la única

paciente donde no se encontraron en el aspirado de medula ósea se detectaron mediante biopsia hepática. (TABLA 2)

En el 100% de los pacientes se realizó determinación de betaglucosidasa, siendo menor al valor normal en el 100% de los pacientes y siendo incluso de 0 en 2 pacientes (33.4%).

Actualmente los 5 pacientes tipo III se encuentran en manejo con 120 U/kg cada 2 semanas de cerezyme(imiglucerasa), que fueron modificados de dosis iniciales de 60 U/kg/2 semanas, de acuerdo a reconsideración del comité de enfermedades lisosomales de este hospital, por ser de tipo 3, así como por respuesta favorable parcial en 60% (3) de ellos.

En cuanto al abordaje cardiológico que fue el objetivo principal de este estudio los valores de tiempo de desaceleración de onda E y flujos sistólico y diastólico de la pulmonar se encontraron en valores normales, de acuerdo a edad y relación respectivamente. La onda E y A así como su relación se mencionan junto con la fracción de eyección. (TABLA 3) De acuerdo a los objetivos planteados por el estudio, se encontró que 2 pacientes tuvieron disfunción diastólica leve (patrón de relajación anormal), ambos masculinos, correspondiendo uno a tipo 1 y el otro a tipo 3. Ningún paciente registró afectación en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo, cuyo rango fue de 74% hasta 93%. La fracción de eyección en los pacientes en los cuales se detectó alteración de función diastólica fue de 88% y 93% respectivamente. (GRAFICOS 5 Y 6)

A pesar que en ningún paciente se detectó datos de miocardiopatía hipertrófica, dos de ellos tuvieron valores de 1.26: 1 cercanos a 1.3: 1, límite considerado normal.(relación septum IV/pared posterior VI (S/PP)).(GRAFICO 7) En uno de estos pacientes llamó la atención que a pesar de no cumplir con los criterios para clasificar en algún grado de disfunción diastólica en valor de la relación E/A es próximo al límite superior para edad (2.04 del paciente, y 2.09 de valor superior máximo) así como en está paciente se encontró que la relación S/PP fue de 1.26: 1 y la fracción de eyección fue la menor que se detectó en los pacientes (74%).

En ningún paciente se encontraron valores de gradiente de válvula tricúspide (IT) sugerentes de hipertensión arterial pulmonar, y los valores registrados fueron en rango de 19 mmhg a 27 mmhg con promedio de 22 mmHg, considerados normales.

Como parte de rastreo complementario a otras estructuras cardiológicas y adyacentes no se encontró: Válvulas con alteraciones congénitas, calcificación, prolapso, nódulos, derrame pericárdico, calcificación pericárdica, fibrosis o quistes. No cuerpos extraños, trombos, tumores, quistes, o compresiones en cavidades auriculares ni ventriculares.

La exploración aórtica de: Sitio de emergencia, aorta ascendente, cayado y aorta descendente fueron normales.

GRAFICOS

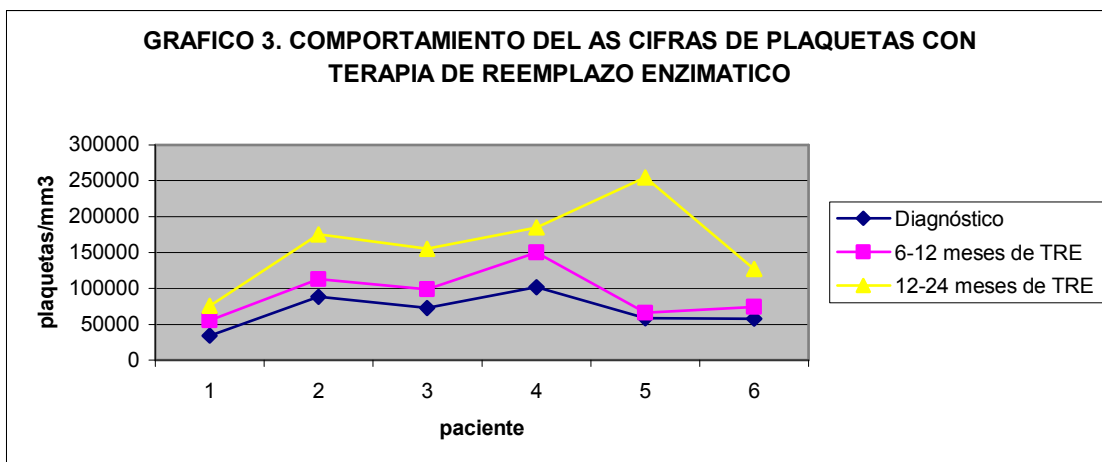
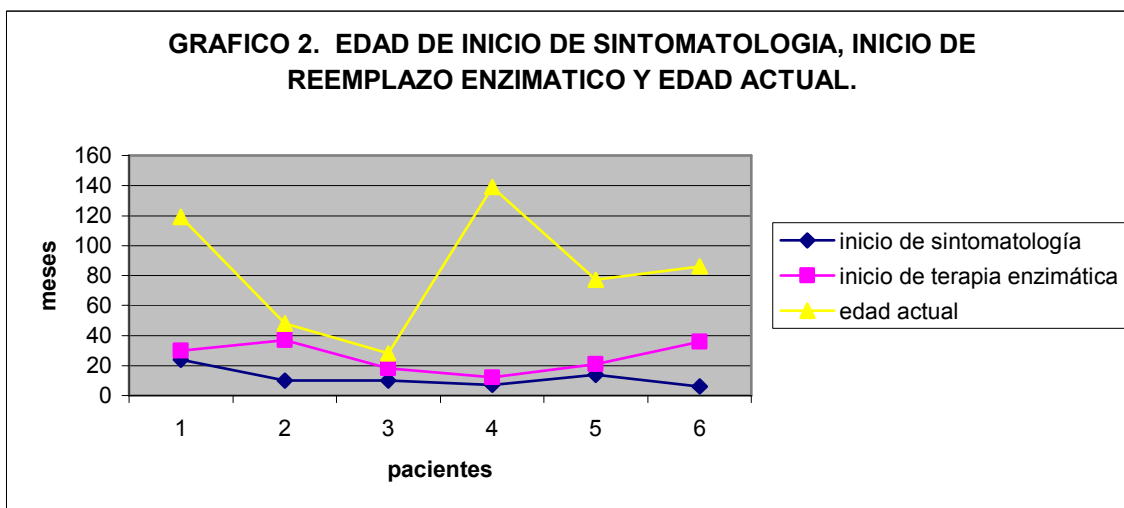
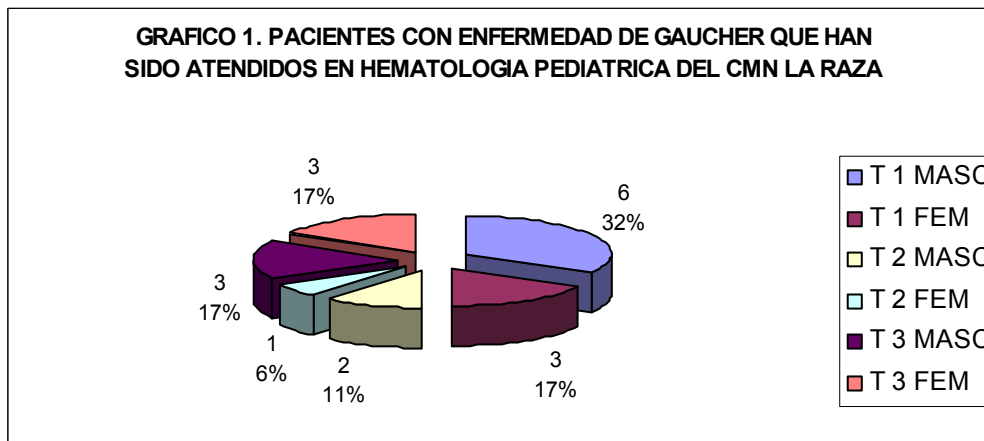


GRAFICO 4. COMPORTAMIENTO DE CIFRAS DE HEMOGLOBINA CON TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMATICO

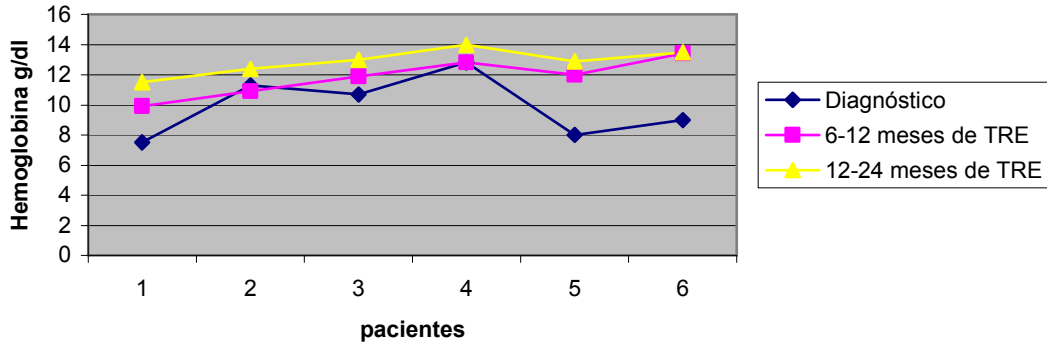


GRAFICO 5. PATRONES DE FUNCIONAMIENTO DIASTOLICO DE VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER CMN LA RAZA

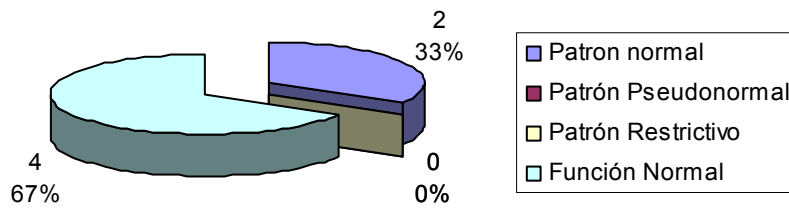


GRAFICO 6. FRACCION DE EYECCION (%) DE VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER CMN LA RAZA

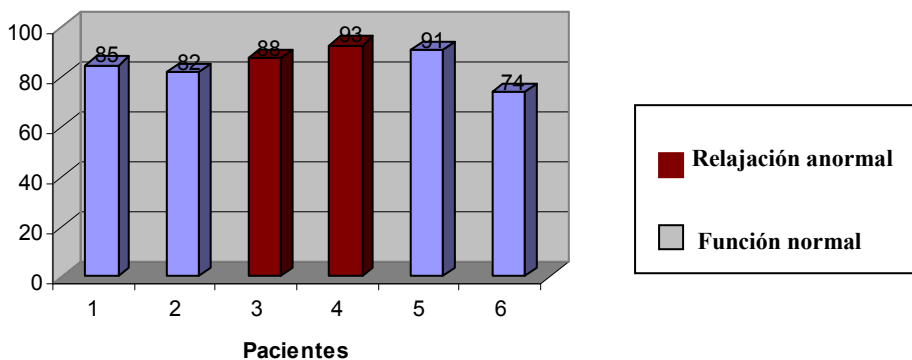
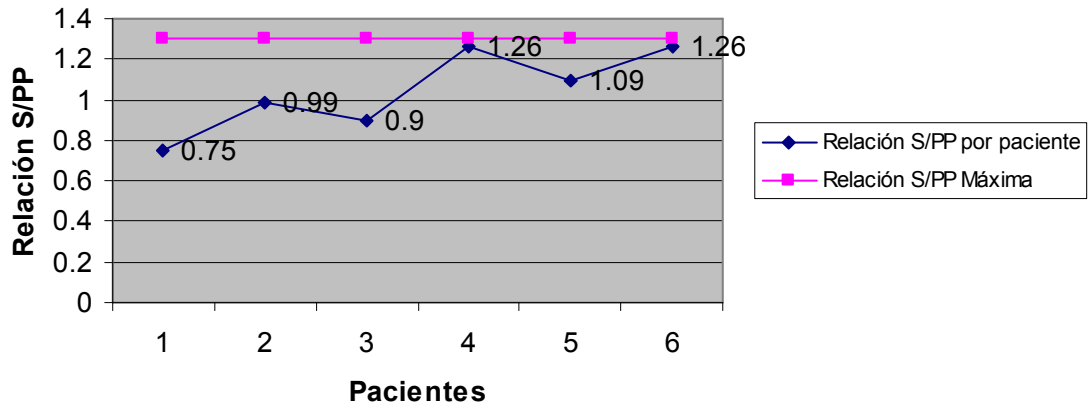


GRAFICO 7. RELACION ENTRE GROSOR DE SEPTUM INTERVENTRICULAR Y PARED POSTERIOR DE VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER CMN LA RAZA



TABLAS

TABLA 1. PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

TIPO	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
TIPO 1	1	0	1
TIPO 2	0	0	0
TIPO 3	3	2	5
TOTAL	4	2	6

TABLA 2. MANIFESTACIONES PRESENTADAS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 3.

	RSM	CCA	AOCM	DCA	DCV	OPN	AN	PP	HM	EM	DN	SB
Pte 1	√	√				√	√	√	√	√		
Pte 2	√		√	√		√	√	√	√	√	√	
Pte 3	√	√					√	√	√	√	√	√
Pte 4						√	√	√	√	√		
Pte 5	√	√	√			√	√	√	√	√	√	

RSM: Retraso psicomotor CCA: Crisis epilépticas de ausencia AOCM: Apraxia oculomotora DCA: Déficit conductivo de audición DCV: Déficit conductivo visual OPN: Osteopenia AN: Anemia PP: Plaquetopenia HM: Hepatomegalia EM: Esplenomegalia DN: Desnutrición SB: Estrabismo

TABLA 3. RESULTADOS DE DETERMINACION DE ONDAS E, A, RELACION E/A, FRACCION DE EYECCION Y RELACION SEPTUM INTERVENTRICULAR/PARED POSTERIOR DE VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER.

PACIENTE EDAD(MESES)	ONDA E (M/SEG)	ONDA A (M/SEG)	RELACION E/A	FRACCION DE EYECCION (%)	S/PP
1 (119)	1.14	0.81	1.40	85	0.75
2 (48)	0.82	0.45	1.82	82	0.99
3 (28)	0.72	1.03	0.70	88	0.9
4 (139)	0.88	0.68	1.29	93	1.26
5 (77)	0.97	0.57	1.70	91	1.09
6 (86)	1.00	0.49	2.04	74	1.26

DISCUSION

La Enfermedad de Gaucher es poco frecuente en nuestro medio, sin embargo no contamos con datos exactos acerca de incidencia o prevalencia de esta enfermedad en población mexicana, ya que la heterogeneidad con que suele presentarse así como la mortalidad temprana inherente al tipo 2, hacen difícil en nuestro medio establecer estadísticas exactas. Sin embargo el encontrarnos en un hospital de tercer nivel y además centro de referencia nacional para enfermedades lisosomales hizo posible reunir al grupo de pacientes en los cuales se realizó en estudio.

La Enfermedad de Gaucher de tipo 3 fue más frecuente en la población que estudiamos, contrario a lo que se refiere en la literatura mundial donde el tipo más frecuente es la tipo 1, sin embargo en el registro general de los pacientes atendidos en el CMN La Raza el tipo 1 corresponde al 50% de los pacientes que han sido atendidos. La Edad de presentación fue temprana (menor de 24 meses, con promedio de presentación de 12 meses). Tomando en cuenta que el 80% de los pacientes fue de tipo 3 cabe destacar un inicio temprano de terapia de reemplazo enzimático con promedio de inicio a los 24 meses de edad, después de una adecuada complementación diagnóstica, la cual se realizó de acuerdo a los lineamientos internacionales.

Las manifestaciones más comunes descritas en los pacientes correspondieron a lo mencionado en la literatura mundial, siendo estas de orden visceral con hepatomegalia y esplenomegalia, afectación ósea con datos radiológicos característicos de matraz de Erlenmeyer, que expresa alteración en la remodelación ósea y osteopenia.

En el aspecto neurológico, las manifestaciones corresponden a lo mencionado en la literatura mundial, sin embargo la edad de presentación fue mucho mas temprana (6 meses a 2 años) en comparación con la media mundial, que es de 5 a 10 años.

A pesar de manejo enzimático, por la evolución de la enfermedad de Gaucher es de esperarse afectación crónica a nivel de sistema nervioso central en los pacientes de tipo 3, que se corresponde al comportamiento de nuestros pacientes (retraso psicomotor, crisis de ausencia, apraxia oculomotora), la excepción es una paciente en la cual el desarrollo psicomotor es adecuado para su edad y a pesar de corresponder a la variante de enfermedad de Gaucher tipo 3 con manifestaciones neurológicas y mutación L444P/L444P (predominante en EG tipo 3), actualmente se encuentra sin datos clínicos ni paraclínicos de afectación de sistema nervioso central.

En el abordaje cardiológico que fue el aspecto fundamental del estudio, se encontró afectación leve en 2 pacientes (relajación anormal), en el historial médico de ambos pacientes previamente se había mencionado valoraciones cardiológicas con cardiomiopatía infiltrativa leve, al igual que en otro paciente, en el que durante el estudio no encontramos datos de afectación cardiológica actual.

Estos datos corresponden a afectación de la función diastólica del ventrículo izquierdo en 33% de los pacientes estudiados. No se encontró (a pesar de los reportes previos de estos pacientes) datos de apoyo para diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica, que sería otra alteración que esperaríamos encontrar, así como tampoco afectación estructural en válvulas, defectos septales, o de estructuras adyacentes (aorta principalmente). Con estos resultados se coincide con lo reportado mundialmente de que hay cierta predisposición a afectación estructural sobre todo con calcificaciones valvulares y a nivel de aorta en la mutación D409H. No así las mutaciones reportadas en población mexicana L444P y N370S (Solís Labastida 2005)

No podemos afirmar que los 3 pacientes con diagnóstico previo de cardiomiopatía infiltrativa leve, hayan sufrido modificación debido a manejo enzimático, ya que para corroboración de dicho diagnóstico sería necesario toma de biopsia de corazón inicial y posterior al inicio de tratamiento de reemplazo enzimático, así como homogeneizar el protocolo de valoración cardiológico inicial junto con el actual, que obviamente no podemos realizar.

Sin embargo es importante que a futuro para una adecuada valoración inicial así como seguimiento de los pacientes, se incluyan no solo parámetros de valoración estructural, sino también de funcionalidad cardiaca, tanto sistólica como diastólica. Tanto con la metodología utilizada en este estudio como con otras técnicas, por ejemplo: el índice de desempeño miocárdico, el cual no fue posible realizar, pero que ha demostrado detectar alteraciones en funcionamiento diastólico ventricular de manera temprana.

Durante la elaboración de los antecedentes para el estudio no encontramos mención en algún reporte acerca de la valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo, la importancia es que aun sin haber afectación de la fracción de eyección (que corresponde al funcionamiento ventricular sistólico) pueden detectarse grados variables de afectación diastólica, como lo reportamos en el nuestro estudio.

CONCLUSIONES

A pesar de que los datos de este trabajo están limitados por el hecho de ser obtenidos de una muestra pequeña, el estudio adecuado y meticuloso de estos pacientes provee una fuente importante para la epidemiología, curso clínico y complicaciones inherentes a la enfermedad.

La valoración de la función diastólica de ventrículo izquierdo, sobre todo en niños es un campo aun poco explorado y aún más tratándose de enfermedades poco comunes como la enfermedad de Gaucher, previamente los reportes de afectación a nivel cardiológico solamente se referían a hallazgos estructurales, principalmente en cuanto a hipertensión arterial pulmonar, calcificaciones valvulares y en aorta, miocardiopatía hipertrófica, algunos de ellos detectados por estudios postmortem.

Actualmente ha sido más fácil la exploración y valoración del funcionamiento cardíaco en vista de disponer de nuevo apoyo tecnológico así como de nuevas técnicas de valoración, lo cual permite una detección más temprana de diversas alteraciones tanto estructurales como funcionales. La ecocardiografía doppler provee información importante sobre la dinámica de llenado ventricular, que permite evaluar la función diastólica de ventrículo izquierdo.

La evaluación y monitorización es sumamente importante para el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher y la tecnología moderna ha hecho posible realizar cada vez mejores evaluaciones con métodos menos invasivos. Por lo que es necesario promover no solo la realización, sino también la actualización de guías diagnósticas y de seguimiento de acuerdo a las implicaciones existentes y la nuevas que se encuentren para esta enfermedad.

Los hallazgos en este estudio de disfunción diastólica leve de ventrículo izquierdo o patrón de relajación anormal en 2 pacientes (33% de la muestra) tanto de Enfermedad de Gaucher tipo 1 como de tipo 3, puede significar que no siempre la hipertrofia septal o de pared posterior son necesariamente detectables para la limitación del funcionamiento ventricular, sin embargo en éste tipo de enfermedad la infiltración a miocardio puede limitar la relajación y por consiguiente la función diastólica, incluso antes de manifestarse como miocardiopatía hipertrófica, nuestro estudio establece bases para la búsqueda intencionada de este tipo de alteraciones, no solamente por la metodología usada en este estudio, sino también con nuevas técnicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Pastores G, Weinreb N, Aerts H, Andria G, Cox T, Giralt M et al. Avances en la enfermedad de Gaucher: Objetivos terapéuticos y guías para la evaluación y el monitoreo. *Semin Hematol* 2004; 41: 1-14
- 2.- Mandelbaum F, Downey H. The histopathology and biology of Gaucher's disease (large-cell splenomegaly). *Folia Haematol* 1916; 20: 139
- 3.- Brady R, Kanfer J, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221-225
- 4.- Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker C et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J pediatr* 2001; 138: 539-547
- 5.- Bembi B, Zambito S, Sidransky E, Ciana G, Carrozzi M, Zorzon M et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease, clinical and pathological aspects. *Neurology* 2003; 61: 99-101
- 6.- Grabowski G, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. *Blood Reviews* 1998; 12: 115-133
- 7.- Hiroyuki I, Owen R, Tateru I, Kihei M, Yoshikatsu E. Type 1 Gaucher Disease: Phenotypic Expression and Natural History in Japanese Patients. *Blood cells, Molecules, and Diseases* 1998; 15: 73-81
- 8.- Grabowski G et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2003; Suppl 1-12
- 9.- Grabowski G. Gaucher disease: Lessons from a decade of therapy. *J Pediatr* 2004; 144: 515-519
- 10.- Pastores G, Meere P. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type 1) *Curr Opin Rheumatol* 2004; 17:70-78
- 11.- Amir G, Ron N. Pulmonary pathology in Gaucher's Disease. *Human Pathology* 1999; 30: 666-670.
- 12.- Pastores G, German G, Norton KY, Lorberboym M, Desnick R. Regression of skeletal changes in type I Gaucher disease with enzyme replacement therapy. *Skeletal Radiol* 1996; 89: 485-488
- 13.- Mengel E, Miebach E, Boor R, Schaffer E, Gal A, Beck M. Myoclonic epilepsy in chronic neuronopathic Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 443: 118

- 14.- Shiihara T, Oka A, Suzaki I, Ida H, Takeshita K. Communicating hydrocephalus in a patient with Gaucher's disease type 3. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 234-236
- 15.- Shebani, Johansson M, Stromberg B, Roomang G. A patient with type 2 Gaucher's Disease with respiratory disease. *J Pediatr* 2003; 142: 209-210
- 16.- Inui K, Yanagibara K, Otani K, Susuki Y, Akagi M, Nakayama M et al. A new variant neurophatic type of Gaucher's disease characterized by hydrocephalus, corneal opacities, deformed toes and fibrous thickening of spleen and liver capsules. *J Pediatr* 2001; 138: 137-139
- 17.- Goker-Alphan O, Schiffman R, Park J, Stubblefiel B, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in Neuronopathic Gaucher Disease: An intermediate phenotype between Type 2 and Type 3. *J Pediatr* 2003; 143:273-276
- 18.- Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M, Grossi S, Dravet C, Guerini R. Early Vosial Seizures and progressive Myoclonus epilepsy in Neuronopathic Gaucher Disease Due to a rare Compound Heterozygosity (N188S/S107L) *Epilepsia* 2004; 45: 1154-1157
- 19.- Charrow J, Esplin J, Gribble J, Kaplan P, Kolodny E, Pastores G et al. Gaucher Disease: Recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1754-1760
- 20.- Deegan P, Moran M, Schofield J, Aerts J, Cox T. Gaucher disease and diagnostic therapeutic aspects in lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 443: 116-122
- 21.- Lee K, Luu N, Kaneski C, Schiffmann R, Brady R, Muiyay G. Improved intracellular delivery of glucocerebrosidase mediated by the HIV-1 TAT protein transduction domain. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 337: 701-707
- 22.- Fan J. A contradictory treatment for lysosomal storage disorders: inhibitors enhance mutant enzyme activity. *Trends Pharmacol Scien* 2003; 24: 355-359
- 23.- Cox T, Lachman R, Hollak C, Aerts J, Van Weely S, Hrebicek M et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355: 1481-1485
- 24.- Smith R, Hutchins G, Sack G, Ridolfi R. Unusual cardiac, renal and pulmonary involvement in Gaucher's disease. Interstitial glucocerebroside accumulation, pulmonary hypertension and fatal bone marrow embolization. *Am J Med* 1978; 65: 352-360
- 25.- Elstein D, Klutstein M, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpem I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 351: 1544-1546

- 26.- Elstein D, Hanania D, Abrahamov A, Srivatsa S, Zimran A. Gaucher's disease with valve calcification: possible role of Gaucher cells, bone matrix proteins and integrins. *Can J Cardiol* 1999; 15: 211-216
- 27.- Abrahamov et al. Gaucher's disease variant characterized by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995; 346: 1000-1003
- 28.- Bohlega S, Kambouris M, Shahid M, Alhomsy M, Al Sous W. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification. *Neurology* 2000; 54: 261-263
- 29.- Guertl B, Noehammer C, Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 349-372
- 30.- Torloni M, Franco K, Saas N. Gaucher's disease with myocardial involvement in pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 90-92
- 31.- Miller A, Brown L, Pastores G, Desnick R. Pulmonary involvement in type 1 gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Gen* 2003; 63: 368-376
- 32.- Paré et al. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002; 82: 945-980
- 33.- Canale J. La ecocardiografía en la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74: 234-237
- 34.- Winter R, Gudmundsson P, Ericsson G, Willenheimer R. Correlation of the M-mode atrioventricular plane early diastolic downward slope and systolic parameters. *Int J Cardiovasc Im* 2004; 20: 101-106
- 35.- Kushwaha S, Fallon J, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *NEJM* 1997; 336: 267-276
- 36.- Diaz G, Sandoval N, Velez J, Carrillo G. *Cardiología pediátrica. Función y disfunción sistólica y diastólica biventricular, univentricular y uno y medio ventricular en el siglo XXI.* McGraw Hill, Colombia. 2003. 205-222
- 37.- Ichihashi K, Yada Y, Takahashi N, Honma Y, Momoi M. Utility of a doppler derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. *J perinat med* 2005; 33: 549-552
- 38.- Eto G, Ishii M, Tei C, Tsutsum T, Akagi T, Kato H. Assessment of global left ventricular function in normal children and in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1058-1064

ANEXO 1

PROYECTO: "ESTUDIO DE LA FUNCION DIASTOLICA DEL VENTRICULO IZQUIERDO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

HOJA DE REGISTRO DE DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

ESTUDIO ESTRUCTURAL CARDÍACO (Eco modo M, Bidimensional)	
Cavidades cardíacas.	
Ventrículo izquierdo	_____
Ventrículo derecho	_____
Aurícula Izquierda	_____
Aurícula Derecha	_____
Septos	
Interventricular	_____
Interauricular	_____
Pericardio	

Aorta	
Emergencia	_____
Ascendente	_____
Cayado	_____
Descendente	_____
Coronarias	

Otros	

ESTUDIO FUNCIONAL CARDÍACO (Doppler pulsado, continuo, color)	
Cavidades cardíacas	
VI Fraccion de eyección :	_____
Tiempo de eyección:	_____
Intervalo a:	_____
Valvulas	
(mitral) Onda E	_____ Onda A _____
E/A	_____
Edt	_____
Válvulas	
Aórtica	_____
Tricúspide	_____
Pulmonar	_____
Vena pulmonar	S _____ D _____

ANEXO 2

VALORES NORMALES DE LLENADO TRANSMITRAL EN NIÑOS. (VALVULA MITRAL)

Edad		Sup.Corp (m ²)	FC (lat/min)	E (m/seg)	A (m/seg)	E/A	Acel. E (seg)	Desac. E (seg)	IRT (seg)
0-1 m	Promedio	0.21	137	0.67	0.56	1.25	0.05	0.07	0.06
	Desv.Std	0.02	11	0.09	0.15	0.17	0.01	0.01	0.01
1-6 m	Promedio	0.27	143	0.83	0.71	1.17	0.04	0.07	0.06
	Desv.Std	0.04	15	0.12	0.11	0.20	0.01	0.02	0.01
6m-2a	Promedio	0.41	128	0.99	0.73	1.37	0.05	0.06	0.06
	Desv.Std	0.06	17	0.12	0.11	0.18	0.01	0.01	0.01
2 ^a -6a	Promedio	0.59	93	0.98	0.56	1.79	0.06	0.08	0.07
	Desv.Std	0.24	11	0.16	0.12	0.48	0.01	0.03	0.01
6 ^a -17a	Promedio	1.17	83	0.91	0.49	1.74	0.07	0.13	0.08
	Desv.Std	0.26	9	0.21	0.10	0.35	0.01	0.03	0.02

Diaz G, Sandoval N, Velez J, Carrillo G. Cardiología pediátrica. Función y disfunción sistólica y diastólica biventricular, univentricular y uno y medio ventricular en el siglo XXI. McGraw Hill, Colombia. 2003. 205-222