

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

Caracterización clínica de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y su relación con las mutaciones alelicas del gen de la glucocerebrosidasa en los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional " 20 de Noviembre" del ISSSTE.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
MÉDICO PEDIATRA

PRESENTA :
DR. GUILLERMO CESAR PEREZ PELAEZ

ASESOR : DR. JOSE LUIS FLORES DIAZ.

MEXICO , D.F.
2004



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE" DEL ISSSTE.

DR MIGUEL ANGEL PEZZOTI Y RENTERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA
DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE" DEL ISSSTE

DR JOSE LUIS FLORES DIAZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA
DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE" DEL ISSSTE

DR GUILLERMO CÉSAR PÉREZ PELÁEZ
MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRIA MÉDICA

DEDICATORIAS

A TI MI DIOS :

GRACIAS POR DARME EL DON DE LA EXISTENCIA Y SALUD PARA PODER REALIZAR TODOS MIS SUEÑOS COMO SER HUMANO.

A MIS QUERIDOS PADRES:

MEMO Y LUPITA

¡GRACIAS!

POR TODO SU AMOR , COMPRENSION Y APOYO .

POR SIEMPRE ESTAR A MI LADO EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES DE MI VIDA .

POR USTEDES ;SOY TODO LO QUE SIEMPRE HE SOÑADO!

A MIS HERMANOS:

MAURIS Y CRISTIAN ;GRACIAS POR SU APOYO ; LOS QUIERO MUCHO.

A MIS FAMILIARES:

GRACIAS POR AYUDARME EN ALGUNOS MOMENTOS DE MI FORMACION PROFESIONAL .

A TI AMOR : ELSA DOY GRACIAS A DIOS DE QUE TE PUSO EN MI CAMINO POR TU ENORME APOYO Y POR COMPARTIR CONMIGO ESTE ENORME RETO DE FORMACION PROFESIONAL .

A MIS PROFESORES:

DRA YANET MARTINEZ TOVILLA .

GRACIAS POR TODO SUS ENSEÑANZAS , POR INPULSARME AL CAMINO DE LA PEDIATRIA .

A LOS DOCTORES :

DR ORDOÑEZ , DR GOMEZ , DR ZARAGOZA .

GRACIAS POR TODO SU APOYO Y ENSEÑANZA COMO PEDIATRA.

DR EFREN GONZALEZ , GRACIAS POR TODAS SUS ENSEÑANZAS Y POR HACER MAS FUERTE MI CARÁCTER .

DR RENE OLALDE POR ENZEÑARME A VER LA MEDICINA DESDE OTRO PUNTO DE VISTA.

A MI ASESOR DE TESIS :

DR . JOSE LUIS FLORES DIAZ GRACIAS POR TODA LA PACIENCIA , APOYO Y ENSEÑANZA QUE ME BRINDO .

A MIS AMIGOS:

LILI , DORA GRACIAS POR SU ENORME AMISTAD , APOYO Y POR ESTAR EN LOS MOMENTOS MAS CRITICOS DE MI VIDA EN NUESTRA FORMACION PROFESIONAL.

M.G, FG, AF , GRACIAS POR SU AMISTAD Y COMPAÑÍA .

ÍNDICE

I. RESUMEN	2
II. INTRODUCCIÓN.....	6
II. 1. Hechos Históricos.....	7
II. 2. Enfermedad de Gaucher.....	8
II. 2. 1. Definición.....	8
II. 2. 2. Fisiopatología.....	9
II. 2. 3. Manifestaciones Clínicas Generales.....	11
II. 2. 4. Afectación Visceral.....	12
II. 2. 5. Manifestaciones Óseas.....	14
II. 2. 6. Alteraciones Hematológicas y Bioquímicas.....	17
II. 2. 7. Manifestaciones Cutáneas.....	18
II. 2. 8. Manifestaciones Pulmonares.....	19
II. 2. 9. Manifestaciones Cardiovasculares.....	20
II. 2. 10. Otras manifestaciones poco frecuentes.....	21
II. 3. Enfermedad de Gaucher Tipo 2 Y 3	24
II.3. 1. Etiología.....	24
II. 3. 2. Fisiopatología de los tipos 2 Y 3 de la EG.....	24
II. 3. 3. Diagnóstico.....	27
II. 4. Identificación de la Sintomatología Clínica de Sospecha.....	28
II. 4. 1. Selección de los Exámenes Complementarios Orientativos.....	28
II. 5. Tratamiento.....	29
II. 5. 1. Medidas Paliativas.....	30
II. 5. 2. Sustitución Enzimática.....	30
II. 5. 3. Terapia Génica.....	31
II. 6. Antecedentes Específicos.....	32
II. 6.1. Genética y Análisis Mutacional.....	32
II. 6. 2. Portadores Gaucher.....	36
II. 6. 3. Posibilidad de tener hijos con Enfermedad de Gaucher.....	36
II. 6. 4. Estudios.....	42
II. 6. 4. Correlación Genotipo Fenotipo.....	42
III. OBJETIVOS.....	51
III. 1. Objetivo General	51
III. 2. Objetivos Específicos.....	51
IV. MATERIAL Y METODOS.....	52
IV.1. Criterios de selección.....	53
IV.3. Análisis estadístico.....	53
V. RESULTADOS.....	54
VI. DISCUSIÓN.....	58
VII. CONCLUSIÓN.....	60
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	61
IX. ANEXOS Y GRÁFICOS.....	64
IX. 1. ANEXO 1.....	64
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER.....	64
IX. 2. GRÁFICOS Y TABLAS.....	66

I. RESUMEN

Caracterización clínica de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y su relación con las mutaciones alelicas del gen de la glucocerebrosidasa en los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y genéticas de los pacientes con Enfermedad de Gaucher (EG) tipo 1 en niños atendidos en el C. M. N “20 de Noviembre”.

METODOS: Se realizó un estudio descriptivo en el servicio de Medicina Interna de la Coordinación de Pediatría, en el que se incluyeron 4 pacientes diagnosticados con eg tipo 1 , mediante la actividad de la glucocerebrosidasa, los cuales cumplieron con los criterios para el estudio , realizándoles la pruebas de genética molecular para determinar las características clínico genéticas. El análisis se realizó con medias de frecuencia y tendencia central. **RESULTADOS** : De los pacientes estudiados , tres pertenecían al sexo masculino y uno al femenino. El rango de edad al momento del diagnóstico fue de 4 a 13 años con un promedio de 8.25 (d.s= \pm 3.068), ningún caso contaba con antecedentes de ascendencia judía. Todos recibieron tratamiento enzimático, el tiempo promedio que transcurrió entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento fue de 3.85 años. Los 4 pacientes presentaron esplenomegalia, 3 hepatomegalia y compromiso esquelético, 2 cursaron con astenia/adinamia, alteraciones hematológicas, así como retraso puberal y del crecimiento, y solo 1 presentó afección pulmonar. Las mutaciones identificadas fueron: N370S/- (2) y L444P/ (2), destacando que los casos con la primera mutación iniciaron a

temprana edad y de forma mas agresiva, mientras que la otra mutación fue de curso mas leve y tardia.

Conclusiones: Dado que las manifestaciones clinicas y la evolucion de la EG son variadas y al parecer dependen de las mutaciones alelicas se deben realizar estudios de genetica molecular al momento del diagnostico, permitiendo asi identificar de manera temprana las complicaciones relacionadas con cada mutación.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher, alteraciones geneticas.

Clinical characterization of the disease of Gaucher type 1 and its relation with the allelic mutations of the gene of glucocerebrosidase in the patients of the National Medical Center "20 de Noviembre" of the ISSSTE.

OBJECTIVE: To describe the clinical and genetic characteristics of the patients with Disease of Gaucher (EG) type 1 in children taken care of in the CMN "20 de Noviembre".

METHODS: A descriptive study was made in the service of Internal Medicine of the Pediatric Coordination, in that 4 patients diagnosed with EG included themselves type 1, by means of the activity of glucocerebrosidase, which they fulfilled the criteria for the study, making of them the tests of molecular genetics to determine the genetic characteristics clinical. The analysis was made with measures of frequency and central tendency.

RESULTS: Of the studied patients, three belonged to masculine sex and one to the feminine one. The range of age at the time of the diagnosis went from 4 to 13 years old with an average of 8.25 (d.s. 3.068), no case counted on ancestry antecedents. All received enzymatic treatment, the time average that passed between the diagnosis of the disease and the beginning of the treatment was of 3.85 years. The 4 patients presented/displayed splenomegalia, 3 hepatomegalia and skeletal commitment, 2 attended with asthenia/adenia, hematologic alterations, as well as pubertal delay and of the growth, and only 1 presented/displayed pulmonary affection. The identified mutations were: N370S/-(2) and L444P/-(2), emphasizing that the cases with the first mutation initiated to

early age and of more aggressive form, whereas the other mutation was of slighter and delayed course.

CONCLUSIONS: Since the clinical manifestations and the evolution of the EG are varied and apparently they depend on the allelic mutations, it is due to make studies of molecular genetics at the time of the diagnosis, thus allowing to identify early on the complications related to each mutation.

Key words: Genetic disease of Gaucher, alterations.

INTRODUCCION

En las enfermedades de deposito lisosomal, los diversos transtornos por deposito de los lipidos comparten la misma patologia molecular, en cada uno de ellos existe un deficit hereditario de una hidrolasa lisosomica que origina una acumulacion en los lisosomas del sustrado esfingolipidico especifico de la enzima, se conoce la via del metabolismo de los glucoesfingolipidos en el tejido nervioso y en las visceras cada paso catabolico presenta un transtorno determinado geneticamente.

Los esfingolipidos son componentes esenciales de todas las membranas celulares, por lo que la incapacidad para descomponer estas sustancias y su consiguientes acumulaci3n se traducen en distintas alteraciones fisiologicas y morfologicas.

Dentro de las mas estudiadas y tratadas, la Enfermedad de Gaucher (EG), constituye la enfermedad mas frecuente por deposito en los lisosomas.

La identificaci3n de las mutaciones que causan cada una de las enfermedades ha mejorado el diagnostico y ha posibilitado la deteccion prenatal y la identificaci3n de los portadores, tal es el caso de la EG, en que es posible establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo que predicen la gravedad

de la enfermedad y permiten ofrecer un consejo genético más preciso, la clonación y la caracterización de la mayor parte de los genes que cifran las enzimas concretas necesarias para el metabolismo de los esfingolípidos han mejorado las opciones terapéuticas, como en el tratamiento de reposición de enzimas y posiblemente la terapia génica (1,7).

II.1. Hechos Históricos

La enfermedad de Gaucher, es llamada así después de que el médico francés, Philippe Charles Ernest Gaucher, en 1882, describiera las manifestaciones iniciales de la enfermedad en una persona de 32 años cuyo hígado y bazo estaban agrandados. En 1924 el médico alemán H. Lieb aisló un componente graso particular del bazo de personas con enfermedad de Gaucher. Diez años más tarde, el médico francés A. Aghion identificó este compuesto como glucocerebrósido, que es un componente de la membrana celular de los eritrocitos y leucocitos. Sin embargo, es hasta 1965, que el médico norteamericano Roscoe O. Brady y sus colaboradores demostraron que la acumulación del glucocerebrósido resulta de la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa, dichas investigaciones fueron la base y pauta para el desarrollo de la terapia enzimática de reemplazo (1).

II.2. Enfermedad de Gaucher

II.2.1. Definición.

La EG es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva de acumulo lisosomal, producida por un defecto a nivel del gen que codifica la enzima glucosidasa , situada en el cromosoma 1q21-q31⁽²⁾.

Su prevaencia es mayor en la población judía de origen Ashkenazi , sin embargo puede afectar a sujetos de todas las razas (2, 3,4).

En México se desconoce la prevaencia, distribución geográfica y características clínicas y genéticas de la EG, ya que hasta el momento no se ha podido realizar una encuesta interinstitucional que defina con precisión el comportamiento de la enfermedad en nuestro país.

II.2.2.Fisiopatología

La consecuencia de este defecto es la imposibilidad de romper los enlaces gluco-silceramida, componente esencial de las membranas de las células sanguíneas el material no degradado es acumulado por los macrófagos tisulares que están especializados en eliminar los residuos celulares, y esta situación condiciona las manifestaciones clínicas fundamentales de la enfermedad (2,3,4).

Se podría decir que el macrófago es en realidad el principal protagonista de esta enfermedad, y tal vez, la complejidad funcional que desarrolla esta célula

puede ser un factor determinante en la variedad clínica de las manifestaciones de la enfermedad (4).

El monocito es su predecesor celular, originado en la medula ósea, y gracias a la capacidad de migrar a tejidos da lugar al macrófago adoptando diferentes caracteres morfofuncionales según su localización: Tejido conectivo y piel, hígado, bazo, ganglios linfáticos, timo, medula ósea, tejido óseo, tejido linfoide asociado a mucosas de aparato respiratorio, digestivo, urinario, glándulas endocrinas, SNC y serosas.

Las complejas funciones de esta célula en el sistema inmune donde ejerce actividades directas antimicrobianas debidas a la capacidad quimiotáctica, migratoria, fagocítica y microbicida, o indirectas como iniciador y potenciador de la respuesta inmune mediante la síntesis de factores involucrados en la misma como interferón, interleucinas, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral entre otros así como su intervención en la captación de antígeno y posterior presentación de linfocitos TCD4 + podría explicar algunas de las alteraciones inmunológicas descritas en esta enfermedad. Siendo unas células de origen hematopoyético, sus capacidades no están limitadas a su ontogenia, siendo capaz de evolucionar y adquirir otras funciones que le hacen participar en procesos fisiopatológicos diversos: entre ellos citaremos la actividad secretora , produciendo tromboxano y prostaglandinas , sustancias capaces de aumentar la permeabilidad vascular o la producción de apolipoproteína E

fundamental en el transporte de lípidos , también fabrica Interleucinas 1, 6 , 8 , 10 que actúan como reguladores propios de la hematopoyesis y una gran cantidad de enzimas lisosomales, entre las que se encuentran la fosfatasa ácida, β hexosaminidasa, α manosidas, β glucoronidasa, sulfatasas, N acetil glucosaminidasa, α naftilacetatoesterasa, α naftilbitiratoesterasa, β glucocerebrocidasa, enzima convertidor de angiotensina, muramidasa y quitotriosidasa, Este polimorfismo funcional del monocito macrófago constituye en la actualidad un reto en la definición de los mecanismos patogénicos que conducen a la aparición de enfermedades disparejas en apariencia como la (EG) , Diabetes mellitus o la arterioesclerosis (2,3,5,6,7,8).

II.2.3. Manifestaciones clínicas Generales

La (EG) se caracteriza por un polimorfismo clínico, que implica una variada sintomatología tanto en el inicio de sus manifestaciones como la intensidad de las mismas (2,3).

Se describen tres tipos o variantes de la (EG). El 1 conocido también como forma del adulto o no neuropática, es el más frecuente con una incidencia en población no judía que oscila entre 1/ 60,000 y 1 /100,000. Aproximadamente un 10 % de los pacientes no presentan sintomatología detectándose la enfermedad en el curso de un estudio familiar, en otras ocasiones puede pasar

desapercibida a lo largo de la vida como consecuencia de sus escasas manifestaciones clínicas.

En los pacientes sintomáticos un dato semiológico habitual es la astenia /adinamia que se interpreta como relacionada con la alteración en el metabolismo del gluco-lipídico . Sin embargo este cansancio crónico es muchas veces percibido solo en forma retrospectiva, cuando tras recibir tratamiento enzimático sustitutivo (TRE), realizan sus actividades con mayor energía y bienestar Este punto ha sido destacado en observaciones clínicas realizadas en nuestros derechohabientes Hospitalizados en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del CMN 20 de NOV del ISSSTE.

Los niños con manifestaciones precoces de EG tipo 1 presentan generalmente menor desarrollo de peso y talla, así como infantilismo con retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios (2,9,10,11) .

II.2.4.Afectación Visceral

El hígado y el bazo son los órganos con mayor contenido en (SMM), en concreto, el 10% del tejido hepatoesplénico corresponde a este sistema y las manifestaciones viscerales de la EG vienen definidas fundamentalmente por el aumento del volumen esplénico que aparece en el 95% de los pacientes, siguiendo la historia natural de la enfermedad la progresión de la

esplenomegalia puede provocar situaciones de hiperesplenismo en ocasiones muy graves, con aparición de las complicaciones hemorrágicas derivadas de la trombocitopenia y otras posibles deficiencias en factores plasmáticos de la coagulación y anemia.

La aparición de dolor agudo en hipocondrio izquierdo puede ser secundaria a la presencia de infartos esplénicos; esta situación antes de la disponibilidad de la

(TRE) era una de las indicaciones de esplenectomía, procedimiento terapéutico que hoy se reserva para aquellos pacientes que no responden al tratamiento enzimático o para los casos con infartos esplénicos extensos y antiguos cuyo componente fibrotico dificulta en extremo la reducción del tamaño al actuar como una barrera que impide la penetración de la enzima .

En los pacientes con (EG) se recomienda realizar anualmente una valoración del volumen hepatoesplénico por técnicas de imagen con el objeto de determinar la evolución en aquellos no sometidos a (TRE)y como criterio de valoración de la respuesta en los tratados.

En el 70-80% de los casos se aprecia aumento moderado del tamaño hepático en los pacientes no esplenectomizados; De ellos solamente el 50% se manifiestan alteraciones del funcionalismo y en el 10% hipertensión portal con varices esofágicas (2,9,11).

La ictericia, el eritema palmar y las arañas vasculares son visibles en aquellos pacientes con enfermedad de comienzo precoz, traduciendo mayor difusión hepática y obligando a establecer el diagnóstico diferencial con cuadros de hepatopatía crónica originada por otras causas.

Los signos de hipertensión portal son infrecuentes en la (EG) pero pueden aparecer ascitis, dilataciones vasculares cutáneas con abdomen y signos indirectos de cirrosis hepática. Cuando existe cirrosis e hipertensión portal se produce cianosis hematogena llamada síndrome hepatopulmonar y los pacientes tienen dedos en palillos de tambor por fracaso de algunos mediadores metabólicos a nivel del lecho vascular pulmonar como el óxido nítrico (2,8,9,11).

II.2.5. Manifestaciones Óseas

El hueso es la segunda estructura más frecuentemente afectada en la EG, el acumulo celular provoca infiltración de la medula ósea con presencia de grupos de células de Gaucher irregularmente distribuidos y fibrosis pericelular en forma de fibras de reticulina lo que en ocasiones condiciona dificultad para la realización de aspirado y contribuye a la presencia de anemia, trombocitopenia y leucopenia.

Así mismo el acumulo celular en las estructuras óseas produce remodelación inadecuada del hueso en crecimiento, con deformación en forma de matraz del Erlenmeyer de forma bilateral y simétrica, en los extremos distales de los fémures y proximal de las tibias esta alteración aparece en el 80% de los pacientes aunque es muy característica no es patognomónica de la enfermedad (2,5,6)

Otra consecuencia del acumulo celular es el adelgazamiento de la cortical y la perdida de trabéculas dando lugar a osteopenias generalizada la cual favorece la aparición de fracturas, también se puede producir osteosclerosis asociada a infartos óseos por calcificación distrófica de la medula ósea necrótica. Cursando así con desmineralización de la masa ósea dando lugar en ocasiones a osteólisis y contribuyendo al desarrollo de fracturas patológicas (6,7,9).

La osteonecrosis o necrosis avascular se produce por infarto con isquemia localizada y obstrucción lo que genera inicialmente un cuadro doloroso agudo conocido como crisis ósea esta manifestación puede aparecer tanto en adultos como en niños.

Se ha reportado que en un 30 a 40% de de los pacientes con (EG) han presentado crisis ósea a lo largo de su evolución clínicamente se caracteriza por fiebre y dolo intenso, generalmente a nivel del hueso largo, asociándose a

isquemia de la medula ósea, las crisis suelen aparecer con mayor frecuencia en la infancia afectándose cabeza femoral, humeral o extremo distal del fémur.

En la génesis de la enfermedad ósea además de la propia infiltración celular se especula sobre la liberación de sustancias como citoquinas tales como IL6, FNT e hidrolasas procedentes de la actividad incrementada del macrófago las cuales contribuyen a la producción de resorción osteoclástica.

La enfermedad ósea es una de las manifestaciones de la (EG) que más puede condicionar la calidad de vida del paciente y producir limitaciones funcionales debidas al compromiso óseo, induce a deformaciones que dan lugar a fracturas y alteraciones en la estructura ósea, requiriendo en estos casos tratamiento quirúrgico de tipo ortopédico.

Desde el punto de vista preventivo es prioritario el diagnóstico precoz realizando una valoración periódica de la enfermedad ósea mediante técnicas de imagen que proporcionen información sobre la infiltración medular a fin de evitar y prevenir lesiones irreversibles. la instauración de la (TRE) constituye una posibilidad de actuación de las que antes carecían estos pacientes y que en estos momentos permite evitar las temibles secuelas óseas de al enfermedad, si se aplica precozmente y a dosis adecuadas.

Las técnicas de imagen más sensibles como la resonancia magnética, la gammagrafía con radio nucleótidos proporcionan información precisa sobre la cuantía de la infiltración de la medula ósea, las características y extensión de necrosis óseas y las posibles alteraciones mecánicas que comprometen la afectación esquelética, al tiempo que son de gran utilidad para monitorizar la respuesta ósea a las (TRE) (2,3,6,8,9,12,13).

II.2.6. Alteraciones Hematológicas y bioquímicas.

El acumulo de las células de Gaucher en medula ósea provoca deformidades en la estructura ósea y complicaciones vasculares intraesponjosas graves, condiciona al desplazamiento del tejido hematopoyético, originando citopenias periféricas que puede ser muy acusadas y cuadros hemorrágicos graves derivados principalmente de la trombocitopenia, también puede existir deficiencias de algunos de los factores plasmáticos de la coagulación que contribuyen a la aparición de la equimosis y sangrado ante mínimos traumatismos (2,5,6,9).

La anemia es frecuente en estos pacientes con (EG) tipo 1; su origen es multifactorial y esta provocada por hiperesplenismo, hemodilución y secuestro esplénico, así como una menor hematopoyesis debida al desplazamiento por infiltración medular. En algunos casos coexiste además una situación de carencia de hierro provocada por las perdidas hemorrágicas, la trombocitopenia

presenta una génesis similar, siendo el hiperesplenismo y la menor producción medular los principales factores condicionantes, La leucopenia también este presente en la EG aunque es menos frecuente e intensa que otras citopenias. Sin embargo su significado clínico es muy importante ya que puede contribuir al desarrollo de infecciones recurrentes al coexistir en estos pacientes un defecto quimiotáctico en los granulocitos y monocitos.

La mayoría de las citopenias es uno de los marcadores más sensibles de respuestaala (TRE) (5,9).

En algunos pacientes con EG se detecta hipocoagulabilidad plasmática por defecto en algunos factores de la coagulación. Se ha descrito déficit de factores IX y X en relación con defecto e síntesis en casos de enfermedad hepática y déficit de factor XI el cual se considera como con segregado en la EG entre población judía de origen ashkenazi (2,3,4,5,13).

Las alteraciones proteicas como hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia por enfermedad hepática y el incremento policlonal de la fracción gammaglobulínica son alteraciones frecuentemente detectadas en estos pacientes.

Los cambios bioquímicos, los trastornos lipídicos y el incremento de actividad de algunas hidrolasas producidas por el monocito macrófago y que constituyen por tanto marcadores indirectos de la enfermedad.

II.2.7. Manifestaciones Cutáneas

Nos referimos a aquellas que traducen la aposición del material glucolípido ya sea en dermis, ocasionando hiperpigmentación cutánea y conjuntival o en la esclerótica dando lugar a la aparición de pingüecula.

Existen otras manifestaciones cutáneas siendo características de la EG no son atribuibles al depósito de material glucolípido constituyendo la expresión clínica de la implicación de otros órganos como sucede con las dilataciones vasculares malares, abdominales, cianosis hematógica, eritema palmar propias de la afectación hepática o con los cuadros purpúricos petequiales expresión de situaciones de trombocitopenia (2,3,4,5,6,13).

II.2.8. Manifestaciones Pulmonares.

Todas las formas de EG pueden afectar el pulmón tanto por repercusión sobre la circulación provocando hipertensión pulmonar arterial retrograda, como la propia infiltración perivascular, peribronquial y periseptal originando fibrosis intersticial que compromete la luz alveolar (2,4).

Radiologicamente pueden manifestarse como opacificaciones reticulares bilaterales o patrón reticulonodular como enfermedad pulmonar intersticial.

Las malformaciones vasculares pulmonares contribuyen a la hipertensión pulmonar, a la enfermedad tromboembólica o a la vasculitis autoinmune.

Algunos de los signos objetivados en las afectaciones pulmonares, están provocados por la hipertensión pulmonar como cianosis, dedos en palillo de tambor o ingurgitación yugular.

La aparición de afección pulmonar en la EG es infrecuente; sin embargo debe valorarse en cada paciente esta posibilidad realizando una cuidadosa exploración que incluya determinación de gases en sangre arterial y en caso de sospecha tomografía computarizada de tórax, angiografía pulmonar y ecocardiograma .

II.2.9. Manifestaciones Cardiovasculares.

El endocardio puede sufrir hipertrofia del ventrículo derecho y aumento de la presión pulmonar.

Las células de Gaucher se encuentran intracapilarmente provocando adelgazamiento de paredes arteriolas pulmonares provocadas por factores humorales. La hipertensión pulmonar asociada a toxinas se caracteriza por adelgazamiento del lecho vascular arteriolar en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa.

Recientemente en homocigotos por la mutación D409H se ha descrito la asociación de manifestaciones neurológicas moderadas caracterizadas por apraxia oculomotora no progresiva y encuadrables en EG tipo 3 c asociadas a discreta esplenomegalia, opacidad corneal bilateral y calcificación valvular mitro aórtica que produce insuficiencia aórtica moderada o estenosis aórtica grave susceptible de cirugía; las alteraciones suelen detectarse en la edad adulta y en ocasiones se produce la muerte súbita por falla cardíaca (9,14,15).

La justificación de la asociación de estas anomalías es desconocida; se ha sugerido la existencia de un gen contiguo responsable de algunas de ellas aunque parece poco probable.

li.2.10. Otras Manifestaciones Poco Frecuentes.

La afectación renal es excepcional, aunque se han identificado células de Gaucher en biopsias y autopsias de tejido renal en pacientes afectados por EG .

En ocasiones se aprecian adenomegalias palpables de pequeño tamaño (inferior a 2 cm) , generalmente axilares y submandibulares.

Como la afectación de la EG es muy variable en los diferentes individuos , en un intento de establecer de forma objetiva la gravedad de la enfermedad, se han elaborado unos sistemas de puntuación preconizados por Zimram , denominados “ índices de gravedad “ Severity Score Index Age related (SSIA) y Severity Score Index (SSI) (Cuadro I), que asignan un valor numérico de puntuación a la presencia de una o mas citopenias , tamaño hepatoesplénico , aumento de enzimas hepáticas , presencia de sintomatología neurológica o pulmonar e intensidad de la lesiones óseas (2,9).

CUADRO I

INDICE DE GRAVEDAD
(SEVERITY SCORING INDEX)

Datos analizados Puntuación		Datos analizados Puntuación	
Citopenia		Afectación del SNC	20
No esplenectomizados	1	Afectación de otros órganos	4
Esplenectomizados			
anemia	1		
leucopenia	1		
trombocitopenia	1		
Esplenomegalia*		Afectación ósea**	
No	0	Objetiva	
Leve	1	No signos ni síntomas	0
Moderada	2	Signos radiológicos	1
Masiva	3		
Esplenectomia	3	Subjetiva	
		Ausencia del dolor	0
		Dolor ocasional moderado	2
		Dolor crónico	3
Hepatomegalia			
No	0	Fracturas	
Leve	1	Postraumáticas	1
Moderada	2	Patológicas	5
Masiva	3	Necrosis aséptica	5
Funcionamiento hepático (ALT , AST, LDH , FA , GGT)			
Todas normales	0		
Alguna alterada	1		
Todas alteradas	2		
Clínica de hepatopatía	4		

*leve : por encima del ombligo , moderada entre el ombligo y la pelvis , masiva hasta fosa iliaca

**elegir uno para cada categoría

Tomado de Zimran , 1992 (*)

En el SSIA se consideran además la edad de aparición de las manifestaciones asignando mayor puntuación cuando mas precoces son .Según la puntuación alcanzada se establecen tres grados de intensidad de la enfermedad .

-Leve de 0-10 puntos.

-Moderada 11-25 puntos

-Grave >26 puntos.

Aunque ambos sistemas contribuyen a dimensionar la intensidad de la afectación carecen de valor predictivo.

La valoración clínica es un procedimiento fundamental en la práctica médica , por lo que existen indicadores pronósticos que condicionan la gravedad en la EG (cuadro II) que orientan y posibilitan una adecuación de los recursos terapéuticos , lo que reanuda el beneficio de los pacientes .

CUADRO II

FACTORES QUE CONDICIONAN LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

- Presencia de afectación neurológica.
 - Edad de comienzo de los primeros síntomas
 - Presencia de manifestaciones esqueléticas.
 - Volumen de visceromegalias e intensidad de las citopenias.
-

II.3. Enfermedad de Gaucher Tipo 2 Y 3

La clasificación de EG tipo 1, 2, 3, obedece a criterios estrictamente clínicos, basados únicamente en la presencia o no de afectación del sistema nervioso central de los pacientes. Los tipos 2 y 3, o formas clínicas neuropáticas presentan una heterogénea, pero constante afectación neurológica en contraposición al tipo 1, que es la forma clínica sin daño neurológico primario.

El motivo de estas importantes diferencias en la expresividad no está claro por el momento, y precisa de un mejor conocimiento de los mecanismos de expresión genética y de la propia fisiopatología de la enfermedad. (2,12,16).

II.3.1 Etiología

Las formas neuropáticas y no neuropáticas de la EG son debidas a mutaciones alélicas del mismo gen, de las cuales se ha descrito más de 50 en el momento actual.

La repercusión del tipo de mutación o mutaciones presentes en cada caso tiene sobre la actividad del enzima β glucosidasa debe condicionar en gran manera manifestaciones clínicas de la enfermedad.

II.3.2.Fisiopatología de los Tipos 2 Y 3 de la EG.

Los valores plasmáticos de glicoceramida se hallan elevados en estos pacientes, pero sin relación directa con las manifestaciones clínicas que presentan. El hígado y el bazo fundamentalmente, presentan un gran acumulo de glicosilceramida con un ligero aumento de su derivado glicosilesfingosina y el patrón de ácidos grasos de estos compuestos es característico de los órganos viscerales. En el cerebro de las formas no neuropáticas él acumula de las células de Gaucher y de glicosilceramida esta limitado en las áreas periadventiciales de los espacios de Virchow-Robin y la composición de sus ácidos grasos es compatible asimismo con el origen extraneurológico. Por el contrario, en el cerebro de los pacientes de los tipos clínicos 2 y 3 existe importante acumulo de glicosilceramida y glicosilesfingosina y además con unas características compatibles con origen neuronal .

Estas diferencias en la distribución del acumulo lipídico, casi seguro que están relacionadas con el tipo de mutación responsable del déficit enzimático. Es probable que determinadas mutaciones condicionen la presencia de una actividad enzimática residual suficiente para la hidrólisis de los gangliósidos cerebrales, que dado entonces en el sistema nervioso central libre de síntomas, y dado lugar a las formas no neuropáticas de la enfermedad. Por el contrario, la falta casi total de la actividad enzimática sería la responsable del

acumulo de glicosilceramida en macrófagos y neuronas del cerebro y, por tanto, de la aparición de las formas neuropáticas de la enfermedad (2,13,16,17).

Desde una perspectiva clínica el tipo 3 ha sido subdividido en los tipos 3 a y 3 b en función del predominio de la afectación neurológica o visceral (2,12,17).

El tipo 3 a tiene un debut tardío (infancia o adolescencia), moderada afectación visceral y afectación neurológica grave y progresiva (oftalmoplejía, epilepsia, ataxia espasticidad, deterioro intelectual, etc.) con fallecimiento hacia la tercera década de la vida.

El tipo 3 b tiene debut precoz, escasas manifestaciones neurológicas (oftalmoplejia supranuclear horizontal.) Y una grave afectación ósea y visceral que suele conducir a la muerte por insuficiencia hepática o pulmonar al final de la infancia o adolescencia.

De cualquier manera la identificación de un paciente como perteneciente a uno o a otro subtipo, e incluso como perteneciente al tipo 2 o al tipo 3 de la EG, puede resultar muy difícil debido a la presencia de síntomas comunes y al solapamiento de las edades de presentación. Por ello, cuanto menor sea la edad del individuo afecto, con más prudencia debe establecerse el diagnóstico y pronóstico definitivos. En el cuadro III se resumen las manifestaciones clínicas más habituales de cada uno de los tipos de enfermedad.

CUADRO III

CARACTERÍSTICAS HABITUALES DE LAS FORMAS NEUROPÁTICAS DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER.

	TIPO 2	TIPO 3 a	
TIPO3b			
Edad de inicio infancia precoz	R. Nacido o lactante	3-12 años	
Daño neurológico y leve	precoz y grave	tardío y grave	precoz
Megalia visceral y leve	precoz y grave	tardía y leve	precoz
Alteración piel ausente	constante	ausente	
Alteración ósea grave	escasa o ausente	escasa	
Neuropatía	grave	leve	grave
Supervivencia años	2 años	30 –40 años	15 –20

II.3.3.Diagnostico.

El diagnóstico de las formas neuropáticas de la EG debe de ser considerado en el contexto del diagnostico de los errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas y/o viscerales progresivas y que debutan en las primeras edades de la vida y desde esta perspectiva es fundamental el desarrollo secuencial de la siguiente metodología diagnostica (Cuadro IV).

CUADRO IV

DIAGNOSTICO ENFERMEDAD DE GAUCHER EN LA INFANCIA

I. Identificación síntomas clínicos de sospecha

Hepatomegalia.
Esplenomegalia.
Manifestaciones neurológicas.
Alteraciones dermatológicas.

II. Exámenes complementarios

Hemograma.
Fosfatasas ácidas .
Radiografía de esqueleto.
Radiografía de tórax.
Examen aspirado medular.

III. Exámenes complementarios de certeza

Biopsia cutánea.
Estudio actividad enzimática.
Estudio mutación ADN.

II.4. Identificación de la Sintomatología Clínica de Sospecha.

Viene condicionada por una adecuada anamnesis y un minucioso examen físico.

El grado de afectación del paciente condiciona la facilidad en la identificación de los síntomas de alarma, que en todos los casos están presididos por la hepatoesplenomegalia progresiva y por las características manifestaciones neurológicas y dermatológicas fundamentales.

I.4.1. Selección de los Exámenes Complementarios Orientativos.

Es imprescindible la juiciosa elección de los exámenes complementarios que más información proporcionan en cada caso, con el fin de evitar múltiples exploraciones totalmente innecesarias. El examen hematológico, la cuantificación de fosfatasas ácidas, la radiografía de tórax y esqueleto y el examen de aspirado medular son necesarios y suficientes ante la sospecha de una forma neuropática de la EG.

La determinación de la actividad enzimática en leucocitos, y la identificación, si es posible, de la mutación del gen responsable de la síntesis de β glucosidasa o de su proteína activadora, establece con seguridad el diagnóstico; aunque como ya se ha comentado, no son capaces de identificar el tipo clínico exacto que afecta al paciente. Los exámenes bioquímicos y ultraestructurales de la piel ayudan a la identificación del tipo 2 de la enfermedad.

Antes de disponer de técnicas accesibles para la determinación de la actividad enzimática de glucocerebrosidasa, en un paciente asintomático con

visceromegalias y citopenias con sospecha de enfermedad de acumulo, la secuencia habitual en el procedimiento diagnóstico era el examen microscópico del aspirado medular o en su caso de la pieza esplenectomía o del tejido hepático. El diagnóstico venía determinado por la presencia de las características, aunque no patognómicas, células espumosas o células de Gaucher.

Las células de Gaucher son monocitos transformados cuya característica macrofágica se expresa a través del acumulo en el interior de los mismos de glucocerebrosidos, cuyo exceso en sangre y tejidos se produce como consecuencia del déficit enzimático.

Cabe mencionar el diagnóstico enzimático ha relegado a un segundo plano la utilidad del diagnóstico morfológico, ya que este ya no se utiliza en países con alta incidencia de EG sin embargo en otros países el niño asintomático con esplenomegalia aun es de gran utilidad.

II.5.Tratamiento:

El tratamiento de las formas neuropáticas plantea una problemática muy especial, derivada de las circunstancias fisiopatológicas que condicionan el daño cerebral, y de la incertidumbre diagnóstica frecuente en momentos tempranos de la evolución de la enfermedad. La oportunidad o necesidad de

las medidas paliativas. De la sustitución enzimática e, incluso, de la posible terapia génica deben ser considerados en todos los pacientes.

II.5.1. Medidas Paliativas.

El dolor de la afectación ósea debe de ser tratado lo mas enérgicamente posible, y es preciso descartar en todos los casos sospechosos el diagnóstico de osteomielitis a causa de su alta incidencia en estos individuos.

La esplenectomía con el fin de evitar la trombocitopenia y controlar la anemia, será considerada cuidadosamente en cada caso debido a la inmunosupresión que conlleva y al riesgo del desarrollo de una rápida infiltración lipídica de pulmón y médula ósea, secundaria a la eliminación de un órgano de depósito tan importante como el bazo. (2,11,18).

II.5.2. Sustitución Enzimática.

La administración de glucocerebrosidasa preparada para ser captada por los receptores de los macrófagos, que es el tratamiento de elección en los pacientes del tipo 1, no puede ser recomendada, por el momento, en los pacientes del tipo 2 ya que no es capaz de evitar el deterioro neurológico,

aunque en algunos casos parece que haya sido capaz de retrasar algo su aparición (10,11,17,19).

Por el contrario, existen cada vez mas datos que avalan su utilización en los pacientes del tipo 3, en los que parece obtenerse una mejoría de la sintomatología visceral y neurológica de los individuos tratados (20).

Los objetivos de la terapia de reemplazo enzimático son:

- Mejorar la anemia y la trombocitopenia
- Disminuir la organomegalia
- Demorar o prevenir la progresión de la patología ósea
- Mejorar la calidad de vida.

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 (no neuropática) con Terapia de reemplazo enzimático consiste :

- Tratar todos los niños afectados
- Comenzar con una dosis de 60U/k cada 2 semanas.
- Revisar la dosis antes de 12 –18 meses de tratamiento.
- Dosis mínima de 30u/k cada 2 semanas.
- No suspender el tratamiento durante la infancia.

II.5.3.Terapia Genica

El trasplante alogénico de la médula ósea con el fin de sustituir los macrófagos del paciente por una nueva población de células portadoras del gen normal y, por tanto, capaces de degradar la glicosilceramida debe de ser considerado como tratamiento de elección en los pacientes infantiles del tipo 3 antes de la aparición de la sintomatología neurológica.

En los pacientes del tipo 2 el riesgo derivado de la ejecución de esta técnica y la falta de resultados adecuados contraindican por el momento su realización.

El trasplante hepático parcial con el fin de introducir en el organismo hepatocitos capaces de sintetizar \square glucosidasa no ha resultado útil debido a la rápida infiltración del tejido transplantado por células de Gaucher.

La terapia génica somática, es decir la introducción de las células del individuo del gen normal mediante el uso del vector adecuado seguramente será una herramienta importante para el tratamiento de estos pacientes en un futuro razonable próximo.

Se ha estado usando técnicas en la introducción del gen en células hematopoyéticas primitivas mediante el uso de retrovirus.

La combinación de la terapia génica y de la sustitución enzimática parece configurarse como el tratamiento ideal para los individuos afectados de la EG

(11,21,22,23,24) .

II.6. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

II.6.1.GENETICA Y ANÁLISIS MUTACIONAL.

El defecto molecular responsable de las principales formas de la enfermedad de Gaucher consiste en una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GC) una forma muy rara y poco frecuente de la enfermedad se produce por un déficit del activador fisiológico de la (GC) la saposina C (sap c) .

En los últimos años, la generalización y perfeccionamiento de los métodos de estudio genético molecular han permitido la caracterización de un número elevado de mutaciones, más de 150, lo que permite identificar con seguridad a los portadores, complementar el mapa genético familiar y posibilitar el consejo genético en mayor proporción de casos (4,7,9,21).

Las mutaciones pueden producirse por alteraciones espontáneas de la molécula o inducidas por interacción con agentes químicos o físicos.

Las mutaciones espontáneas suelen ocurrir durante procesos celulares normales, tales como los que contienen lugar durante la replicación o reparación del DNA, o mediante alteraciones químicas de la molécula de DNA como resultado de una hidrólisis, oxidación o metilación (6,15,21,25).

En muchos casos estos cambios en el DNA crean desapareamientos de bases y dan lugar a mutaciones puntuales.

Los desapareamientos de nucleótidos son el resultado de la formación de sitiosapurínicos o apirimidínicos, consecuencia de reacciones de despurinación o despirimidación de cambios en los nucleótidos, consecuencia de reacciones de desaminación, o incluso de la presencia de una forma tautonómica de un nucleótido durante el proceso de replicación del DNA.

La interacción del DNA con agentes físicos como las radiaciones ionizantes, puede conducir la fragmentación de una cadena sencilla o doble del DNA. La luz ultravioleta es capaz de formar foto productos, como los dímeros de pirimidina entre bases de pirimidina adyacentes de la misma cadena.

Las diferentes formas de modificación del DNA dan lugar a diferentes tipos de mutaciones moleculares; Grandes deleciones o inserciones, pequeñas deleciones o inserciones, y mutaciones puntuales que afectan a una sola base.

Las grandes deleciones o inserciones se producen cuando un fragmento de DNA se elimina o se inserta en un lugar específico del genoma.

Las mutaciones puntuales, según la zona del gen en que se producen y dependiendo del tipo de mutación, dan lugar a efectos muy variados en la funcionalidad de la proteína correspondiente (14,15,21,25).

Según el tipo de nucleótido sustituido las mutaciones puntuales se denominan: a) transición, que consiste en la sustitución de una pirimidina por otra o de una purina por otra, de tal forma que un par G-C es reemplazado por un par A-T o viceversa, b) transversión, cuando una purina es reemplazada por una pirimidina o viceversa, ocurriendo en este caso que un par A-T es reemplazado por un par T-A o C-G.

Por otra parte la designación de mutaciones puede efectuarse de varias formas. Cuando se utiliza un número seguido de una de las 4 letras A, T, G, C indica que el nucleótido del cDNA que corresponde al número señalado ha sido reemplazado por el nucleótido que da la letra correspondiente.

Por ejemplo en el gen de la glucoserebrosidasa (GC) si se nombra la mutación 1226g, significa que el nucleótido 1226 del c DNA de la(GC) ha sido remplazado por una guanina, si se indica un genotipo como 1226 G /1226 G significa que el paciente es homocigoto para la mutación 1226G, de otra manera el genotipo 1226G/84GG significa que el paciente es heterocigoto compuesto de la mutación 1226G y otra mutación implica la inserción de un nucleótido adicional en la posición 84 del cDNA.

Las mutaciones pueden designarse también por el cambio de aminoácido o codon de parad correspondiente, Por ejemplo, la mutación del gen de la GC que según la nomenclatura anterior sería 1448C se denominaría Leu 444 PRO , y significa que el aminoácido de la posición 444 que en el gen normal es leucina ha sido remplazado por prolina O como L444P si se utiliza el símbolo de una letra para designar aminoácidos .

El gen de la (GC) está situado en el cromosoma 1 (q21->31). En el año de 1989 , Horowitz ETAL describieron la secuencia completa del gen y de un pseudogen de la GC (9,14,15,16,20,21,25,26,27,28).

El gen de la GC tiene una longitud de 7.5 Kb distribuida en 11 exones y 10 intrones al 16 Kb del extremo 3 se encuentra una estructura de 5.8 Kb que se corresponde con el pseudogen .

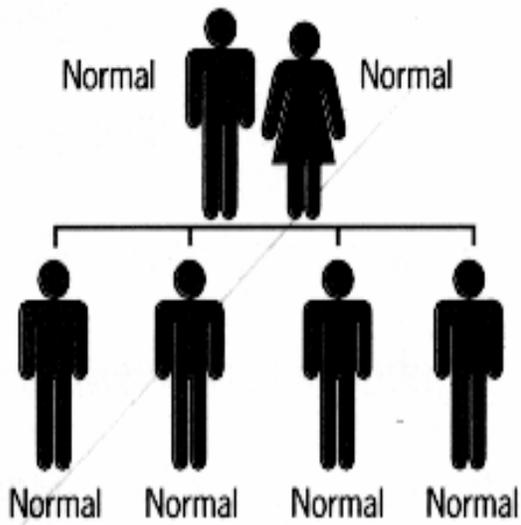
II.6.2.PORTADORES GAUCHER

Una persona con un gen normal y uno defectuoso para la glucocerebrosidasa es un portador de la enfermedad de Gaucher. Estas personas no desarrollan la enfermedad porque mientras que uno de los dos genes para la GC sea normal, suficiente cantidad de glucocerebrosidasa puede producirse para prevenir la acumulación de glucocerebrósido. Aunque el portador de Gaucher no tendrá síntomas de la enfermedad, las probabilidades son 50:50 que el gen Gaucher se transmitirá a cada uno de sus hijos o hijas. Un niño solo puede desarrollar la enfermedad de Gaucher si hereda un gen defectuoso de cada uno de ambos padres.

II.6.3. POSIBILIDAD DE TENER HIJOS CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Si ambos padres tienen genes normales para la glucocerebrosidasa, cada niño heredará dos genes normales, uno de cada progenitor y nunca tendrá Gaucher ni será portador (Figura 1).

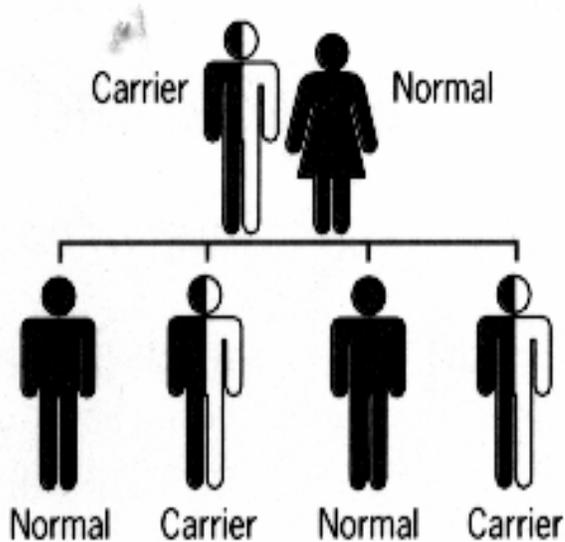
FIGURA 1



FUENTE . (4.BARTON , GENZIME CORPORATION 1991.)

Si un padre es portador de la enfermedad y el otro no, hay una probabilidad de 50:50 de tener un niño que herede el gen Gaucher de su padre portador y sea a su vez portador de la enfermedad. Ninguno de los hijos de esta pareja tendrá la enfermedad por que tendrán un gen normal heredado del otro progenitor (Figura2)

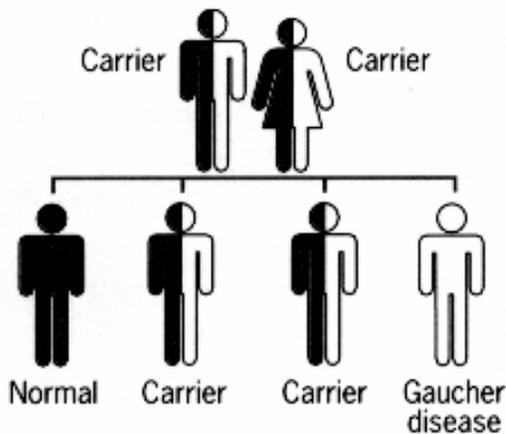
FIGURA 2



FUENTE . (4.BARTON , GENZIME CORPORATION 1991.)

Si ambos padres son portadores de Gaucher, con cada embarazo hay un 25% de probabilidad de tener un niño que herede un gen Gaucher de cada uno de su padres y desarrolle la enfermedad de Gaucher. Hay un 50% de probabilidad de tener un hijo que herede un gen Gaucher de uno de los progenitores y un gen normal del otro, será por lo tanto portador. Finalmente hay un 25% de probabilidad por cada embarazo de tener un niño que herede 2 genes normales, uno de cada progenitor y nunca tendrá enfermedad ni será portador (FIGURA 3).

FIGURA 3

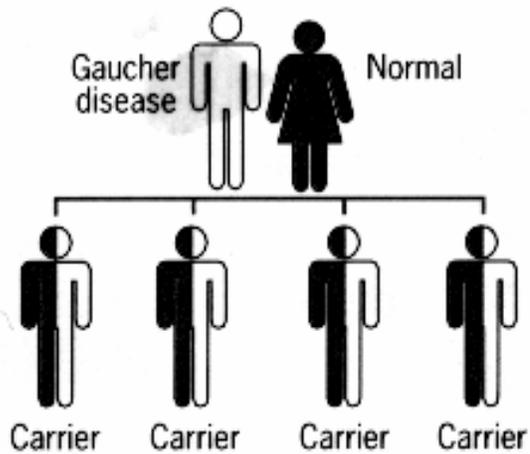


FUENTE . (4.BARTON , GENZIME CORPORATION 1991.)

Debe señalarse que la probabilidad por cada embarazo de heredar la enfermedad de Gaucher es totalmente independiente de lo ocurrido en el embarazo anterior. Tener un hijo con enfermedad de Gaucher no significa que los próximos 3 no heredaran la enfermedad.

Si uno de los padres tiene enfermedad de Gaucher y el otro no, ni es portador, todas los hijos heredarán el gen Gaucher del padre enfermo y serán portadores. Ninguno desarrollará la enfermedad en si mismo (figura 4).

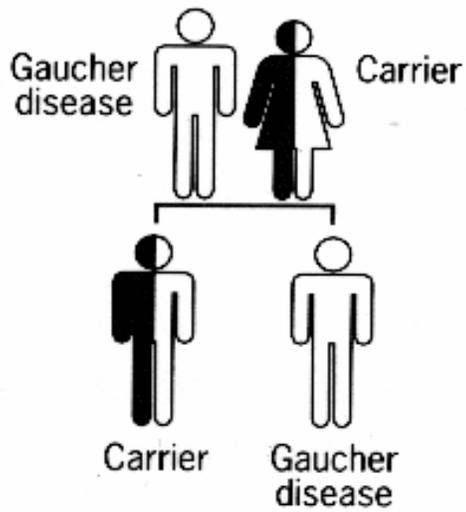
FIGURA 4



FUENTE . (4.BARTON , GENZIME CORPORATION 1991.)

Si un padre tiene enfermedad de Gaucher y el otro es portador, hay una chance de 50:50 de tener un hijo que herede un gen Gaucher de cada padre y tenga la enfermedad. Hay también una chance 50:50 de heredar un gen Gaucher solo de un progenitor y se transforme en portador (FIGURA 5).

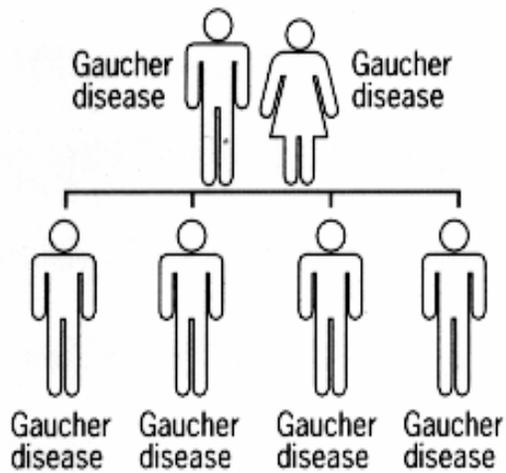
FIGURA 5



FUENTE . (4.BARTON , GENZIME CORPORATION 1991.)

Si ambos padres tienen enfermedad de Gaucher, todas sus hijos heredarán dos genes Gaucher y tendrán la enfermedad también (FIGURA 6).

FIGURA 6



FUENTE . (4.BARTON , GENZIME CORPORATION 1991.)

II.6.4.ESTUDIOS .

Dado que el Gaucher es una enfermedad genética, todos los parientes consanguíneos de los pacientes tienen riesgo de tener la enfermedad, o son potenciales portadores del gen Gaucher.

Las familias con antecedentes de Gaucher debería considerar la posibilidad de test genéticos con sus médicos. Para el rastreo diagnóstico se toma una muestra de sangre para medir la actividad de la glucocerebrosidasa.

El nivel de actividad encontrado determina si la persona tiene Gaucher o es portador. Para detectar portadores, los test sanguíneos no son siempre seguros debido a la variación de los niveles de enzima. Muestras de vellosidades coriales y amniocentesis pueden usarse para el diagnóstico precoz de Gaucher en el embarazo. La consulta genética esta disponible para parejas que son portadores o han tenido antecedentes familiares de Gaucher. (4,12,13,21).

II.6.4.CORRELACION GENOTIPO FENOTIPO .

Aproximadamente en un 15 –20% de los casos no es posible todavía hoy en día la identificación de la mutación responsable del déficit enzimático y, además a medida que se identifican pacientes y mutaciones nuevas, se comprueba que no existe en todos los casos una correlación constante entre el genotipo y el fenotipo de los individuos afectados. Algunas de ellas aparecen específicas de un determinado patrón clínico, pero otras parecen dar lugar a formas clínicas distintas en función de la mutación con la que se combinan en doble heterocigosidad. , Del grupo étnico en el que se presentan, o incluso del individuo afecto dentro de la misma familia.

En la EG, las mutaciones identificadas hasta el momento actual pueden agruparse de un modo general, en cuatro diferentes grupos, en función de su relación con el fenotipo de los pacientes (2,6,7,9,12,16,26)

Grupo I Mutación L 444p que en homocigosidad es característica de los tipos 2 y 3 pero que también se han identificado de este modo en un grupo de pacientes japoneses tipo 1. En doble heterocigosidad se han descrito también en individuos caucásicos con el tipo 1 de la enfermedad.

Grupo II mutación D 409, que en homocigosidad parece condicionar la presencia de una forma neuropática peculiar; pacientes árabes con apraxia oculomotora como única manifestación neurológica y cardiopatía valvular, en doble heterocigosidad se han descrito en paciente con las formas 1, 2, 3

Grupo III Mutaciones diversas, tales como 84GG, IVS -2, RecTL, RecNeil R 463c I604A, D55, Y 313, G 377S, G195w que no padecen condicionar ninguna forma clínica y que, en diversas combinaciones, se han encontrado en pacientes con formas neuropáticas y con formas no neuropáticas.

Grupo IV Mutación N 370S que no se ha descrito por el momento en los tipos 2 y 3 de la EG y cuya presencia parece asegurar la indeminidad neurológica de los individuos afectados.

Esta situación, consecuencia de la complejidad de los mecanismos de regulación de expresión de los genes no específica de la (EG), sino por el contrario es la norma en la mayoría de las enfermedades mendelianas hereditarias. Ello no invalida la gran utilidad del estudio de las mutaciones para

él diagnóstico precoz y pronóstico de los pacientes, pero obliga a valorar su significado en el contexto familiar de cada paciente (9,12,13,14,15,16,21,25,26,27).

Es característica de los pacientes homocigóticos para la mutación D409H, que produce un fenómeno típico de la EG con opacidad corneal, calcificación válvula cardíaca y apraxia oculomotora, pero con afectaciones viscerales y óseas leves.

El diagnóstico basado en el conocimiento de las mutaciones en el gen de la GC que causan EG permite establecer relaciones entre el genotipo y el fenotipo observado. El conocimiento del genotipo es útil para distinguir entre las formas neuropáticas y no neuropáticas de la enfermedad. Sin embargo, el conocimiento del genotipo es poco preciso a la hora de predecir la gravedad de la enfermedad, en especial en lo que se refiere a la EG tipo 1, siendo la forma más frecuente y la más variable, ya que se encuentran personas con deficiencia enzimática de GC que son sintomáticas frente a otras muy afectadas.

La gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones clínicas entre individuos con el mismo genotipo del gen de GC varía ampliamente. Esta considerable variabilidad fenotípica entre los pacientes con idéntico genotipo hace suponer que el fenotipo está fuertemente influenciado por otros factores no identificados de origen genético, epigénico y/o ambiental.

La relación entre el tipo de mutación y la deficiencia de la actividad de la GC que produce la EG está establecida en un gran número de casos. Debido a la gran heterogeneidad alélica y al hecho de que se conocen en la actualidad más de 150 mutaciones en el gen de la GC.

Beutler ha propuesto un esquema de clasificación que define tres clases de mutaciones:

Mutaciones nulas, mutaciones graves y mutaciones leves (25)

Las combinaciones de estas clases de mutaciones predicen con bastante precisión el tipo EG

CUADRO V

INTERACCION ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS EG Y MUTACIONES DEL GEN DE LA GC CLASIFICADAS COMO NULAS, GRAVES Y LEVES.

		ALELOS			
		NULO	GRAVE	LEVE	
ALELOS	}	NULO	NO VARIABLE	TIPO 2/3	TIPO 1
		GRAVE	TIPO 2/3	TIPO 2/3	TIPO 1
		LEVE	TIPO 1	TIPO 1	

Los “alelos nulos” corresponden a mutaciones que impiden que se sintetice la proteína GC. Estos alelos son aquellos que tienen grandes deleciones y/o inserciones que afectan al gen de la GC.

El resto de las mutaciones son determinadas como “no nulas” definiéndose en estos casos la gravedad en función del fenotipo observado entre los pacientes portadores de la misma.

Las mutaciones “no nulas” que cambian un solo aminoácido, encontradas en sujetos con EG con fenotipo neuropático, se denominan “mutaciones graves”, las más frecuentes en nuestra población son la L444p D409H R463C y G 6195w.

CUADRO VI .MUTACIONES DEL GEN DE LA GC QUE CAMBIAN UN SOLO AMINOÁCIDO Y QUE CONDUCEN A UN FENOTIPO NEUROPATICO.

Mutación en cADN	Mutación en aminoácido	FENOTIPO
A586C.....	K157Q	2
C649T.....	P178S	2
G721.....	G202R	
?		
T754.....		F2131
3		
G1090A.....		G325R
2		
G1093A.....		E326K
3		
T1141G.....		C342G
2		
G1297T.....	V394L	3
G1309C.....	V398L	3
G1312A.....		D399N
2		
G1361G.....		P415R
2,3		
G1342C.....		D409H
3		
A1343T.....		D409V
3		
A1390G.....		K425E
3		
	T1448C.....	L444P
		2.3
	C1505A.....	R463C
		3
	C1589T.....	T4911
3		

Las mutaciones clasificadas como “leves “ son aquellas que se han encontrado en pacientes tipo 1 en homocigosidad, o bien aquellas en que se ha podido deducir su gravedad debido a que están en heterocigosidad con otra mutación que previamente se ha demostrado que es leve.

En general la presencia de mutaciones leves predice la no-afectación neurológica de los pacientes portadores.

La mutación mas frecuente y benigna, tanto en la población judía como no judía, es la N370S. Y que produce inequívocamente una EG tipo 1, es decir protege frente a la afección neurológica de la enfermedad

CUADRO VII

MUTACIONES DEL GEN DE LA GC QUE CAMBIAN UN SOLO AMINOÁCIDO Y QUE HAN SIDO CLASIFICADOS COMO LEVES.

MUTACIÓN EN cDNA EXON	MUTACIÓN EN aminoácido
G160T..... 2	V15L
G254A..... 3	G46E
C259T..... 3	R48W
G354C..... 4	K79N
C481T..... 5	P122S
A680G..... 6	N188S
T764A..... 7	F216Y
C914G..... 7	P266R
C983T..... 7	P289L
G1053T..... 8	W312C
G1193A..... 8	R359Q
G1208C..... 8	S364T

A1226G.....N370S
9
G1246A.....G377S
9
A1304C.....N396T
9
C1603T.....R496C
11
G1604A.....R496H
11

La homocigosidad para la mutación L444P se encuentra con frecuencia en sujetos con EG tipo 2 y 3

En general, la presencia de una mutación leve predice la ausencia de afección neuropática. La conferencia consenso sobre EG del instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, que tuvo lugar en Bethesda en 1995, dio unas recomendaciones para utilizar las correlaciones fenotipo genotipo en el cuidado y manejo de pacientes con la EG (2,6,20,21,25,26,27,28).

Resumiendo:

- a) La homocigosidad para la mutación N370S excluye la implicación neuropática y da lugar a EG tipo 1. Sin embargo, este genotipo se encuentra sujeto con amplio espectro en cuanto a la expresión de la enfermedad, que va desde individuos sin sintomatología, pasando

enfermos con afectación leve o moderada hasta incluso excepcionalmente, a expresión grave de la EG.

- b) Los sujetos heterocigotos compuestos portadores de un alelo N370S presentan una EG no neuropática. Estos sujetos tienen por regla general una expresión de la enfermedad más grave que los homocigotos para N370S
- c) Los sujetos homocigotos para la mutación L444P en la población sueca norrbottnian, por regla general, presentan una EG tipo 3 con una gravedad variable, sin embargo, este mismo genotipo en la población japonesa se encuentra asociado con expresión no neuropática.

Es importante señalar que el sistema utilizado hasta la fecha para evaluar correctamente el fenotipo basado en el Severity Score Index (SSI) de Zimran ha permitido llevar a cabo correlaciones sencillas entre la expresión de la gravedad y otras variables.

Sin embargo para poder estandarizar estudios futuros de la progresión natural de la enfermedad y realizar una mejor correlación entre genotipo y fenotipo, se necesita una escala clínica que refleje los signos y síntomas de este desorden de una forma mas precisa ya que a la hora de evaluar el fenotipo es especial

en lo que se refiere a los aspectos de la afección ósea de la enfermedad, que con el actual SSI son difíciles de expresar de forma cuantitativa (2,9,16).

OBJETIVOS

1. Objetivo General

- Describir las características clínicas y genéticas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 detectados y manejados en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del C. M. N. "20 de Noviembre"

2. Objetivos Específicos

- Identificar las mutaciones genéticas que ocasionan la enfermedad de Gaucher tipo 1 en la población pediátrica mexicana derechohabiente del ISSSTE
- Describir la relación entre el inmunofenotipo y las manifestaciones clínicas, evolución y tratamiento.
- Identificar las diferencias encontradas entre la población pediátrica mexicana con enfermedad de Gaucher tipo 1 y la población afectada judía y no judía.

IV. MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio de tipo descriptivo tomando como grupo de estudio a ninos mexicanos sin influencia en sus dos generaciones previas de familiars provenientes de razas endemicas de enfermedad de Gaucher que ingresan al servicio de medicina interna pediatria del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE con diagnostico establecido de enfermedad de Gaucher mediante la determinacion de la actividad enzimatica glucocerebrosidasa. Se conto con un total de cuatro pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher y por el comportamiento clinico y al no presentar alteraciones neurologicas se clasificaron tipo 1.

Con historia clinica obtenida de todos los pacientes con una evolucion de los ultimos 6 meses de su padecimiento propio de la enfermedad de Gaucher.

Todas la pruebas de genetica molecular fueron realizadas en el Departamento de Patología del Colegio Baylor, Houston, Texas, a traves de un analisis directo del DNA en cuatro alelos en el gen de la glucocerebrosidasa usando amplificación del DNA y una metodología de hibridación de oligonucleotidos alelo-especifico.

1. Criterios de selección

a. criterios de inclusion

- todo niño de 1 mes a 18 años ingresado al servicio de medicina interna del CMN 20 de noviembre del ISSSTE sin familiares conocidos y procedentes de mayor prevalencia con enfermedad de Gaucher en sus dos generaciones previas.
- Pacientes diagnosticados con enfermedad de Gaucher tipo 1 que cuenten con expediente clínico completo.

b. criterios de exclusión

- niños mayores a los 19 años cumplidos
- pacientes con sospecha diagnóstica en quien no se corrobore el diagnóstico con la determinación de la actividad enzimática o con mutación genética.

2. Análisis estadístico

Para su análisis se utilizarán medidas de tendencia central, promedio, mediana y moda.

RESULTADOS

Se encontraron un total de cuatro pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 confirmada mediante la determinación de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa. Del total de los casos el tres son hombres y uno mujer mostrando una relación de 3:1. En cuanto al rango de edad al momento del diagnóstico fue de 4 a 13 años con un promedio de 8.25 años y una desviación estándar de ± 3.068 . Ninguno de los casos contaba con antecedentes de ascendencia judía.

A todos los casos se les dio tratamiento enzimático, que debido a cuestiones de recursos tanto económicos como de abasto fue al 100% en los pacientes, sin embargo se trató de mantener al máximo posible la dosis sustitutiva. El tiempo promedio que pasó entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento fue de 3.85 años con un rango de 4 meses a 12 años. Posterior al diagnóstico el rango de edad al inicio del tratamiento fue de 8 a 15 años (promedio 1 años y desviación estándar de ± 3.16 años), mientras que el promedio del tiempo que estuvieron los pacientes bajo tratamiento fue de 4.5 años con un rango de 3 a 6 años. En estos pacientes se observa que el tiempo de evolución está en un rango de cuatro a 14 años, con un promedio de 7.3 y una desviación estándar de 4.6 años (Gráfico 1).

De los 4 casos todos presentaron esplenomegalia, 3 hepatomegalia y datos de compromiso esquelético, 2 contaban con el antecedente clínico de astenia y adinamia, además de que presentaron alteraciones hematológicas, retraso puberal y del crecimiento, y 1 presentó afección pulmonar (Gráfico 2). No se presentaron datos de afección renal ni alteraciones del Sistema Nervioso Central.

Todos los pacientes que presentaron esplenomegalia, tenían una edad de inicio de padecimiento con un rango de uno a once años (promedio 7, desviación estándar de 5.3), solo uno presentó disminución de la esplenomegalia posterior al tratamiento. Dentro de las complicaciones solo un paciente presentó hiperesplenismo y fue necesario realizar esplenectomía en 2 (una parcial y otra completa).

En cuanto a la hepatomegalia, en tres de los pacientes que la presentaron, la edad de inicio se encontró en un rango de dos a ocho años (promedio 5, desviación estándar de 4.2), solo un paciente presentó mejoría posterior al inicio del tratamiento, un paciente desarrolló varices esofágicas como complicación.

La afección a nivel pulmonar fue poco frecuente, presentándola solo 1, la edad de inicio fue a los 12 años, su evolución fue valorable complicándose con síndrome hepatopulmonar.

En cuanto a los datos de compromiso esquelético, lo presentaron tres pacientes, la edad de inicio se mantuvo en un rango de 2 a 11 años (promedio de 6, desviación estándar de 5.8), la evolución en 2 de ellos fue buena y regular en un caso posterior al inicio del tratamiento. La osteopenia y el dolor óseo crónico fueron los más frecuentes, seguido de la osteonecrosis, crisis óseas y las lesiones líticas.

La mitad de los pacientes presentaron: alteraciones hematológicas cuya evolución posterior al tratamiento fue buena, las complicaciones que se presentaron fueron anemia y coagulopatía, retraso en el crecimiento puberal y del crecimiento con una mejoría posterior al tratamiento.

En cuanto a las alteraciones genéticas se identificó que la mitad de los pacientes presentaron una mutación en el gen L444P/- y la otra mitad en el gen N370S/- destacando que de esta última los dos pacientes eran hermanos. En los pacientes en los que se identificó la mutación en el gen N370S/- la edad de inicio fue más corta comparada con los del gen L444P/- (Gráfico 3)

Se observó que los pacientes con alteraciones en el gen N370S/- presentaron las siguientes manifestaciones: astenia/adinamia (2/2), esplenomegalia (2/2), hepatomegalia (2/2), afectaciones pulmonares (1/2), compromiso esquelético (2/2), alteraciones hematológicas (2/2), retraso puberal (2/2) y retraso del crecimiento (2/2), mientras que los pacientes con alteraciones en el gen L444P/- presentaron: esplenomegalia (2/2), hepatomegalia (1/1), compromiso

esqueletico (1/2), cabe destacar que estos casos no presentaron astenia ni adinamia, asi como no se encontraron datos de afecciones pulmonares, alteraciones hematologicas, retraso puberal ni del crecimiento (Tabla 1).

Para dar seguimiento a la evolucion clinica de la enfermedad de Gaucher tipo 1 se consideraron los ultimos 6 meses, durante los cuales se realizaron la medicion de peso, talla, tamano del higado y bazo, asi como del perímetro abdominal. Como se puede observar en al tabla 2, al comparar su peso y talla con los percentiles (25) para la edad y sexo, se ha presentado mejoría sobrepasando en todos los casos los valores esperados. Sin embargo la disminuci3n de las visceromegalias ha sido lenta y en algunos casos no ha mostrado cambio importante.

DISCUSION

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad hereditaria poco frecuente cuyo diagnostico se ve limitado debido a la amplia variedad de formas clinicas que presenta. Los síntomas habituales son la astenia y la adinamia y de acuerdo a las manifestaciones clinicas y la evolucion se clasifica en sus tres variedades.

En la EG tipo 1, los casos estudiados mostraron cierta similitud con los datos descritos en la literatura, en ellos destacan la ausencia de antecedentes familiares y la presentacion de la enfermedad, sin embargo debido al numero de casos estudiados es difícil determinar si existe o no dicha asociación.

La presentacion de la enfermedad fue similar a la descrita en la literatura solo en dos casos, sin embargo cabe mencionar que los casos de inicio temprano tubieron una evolución mas rapida y agresiva en las que se logro identificar la presencia del gen N370S lo que coincide con lo que refiere Grabowsky et col donde se destaca de las mutaciones de este gen mas la expresión de heterocigocidad, demostrada en ambos casos, condiciona como regla general una expresión de la enfermedad mas grave. Por otra parte se observo que, en los casos donde se identifico al gen L444P con expresión de heterocigocidad las manifestaciones fueron de inicio tardio y con un curso de enfermedad menos grave que tambien corresponde a la literatura.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de sustitución enzimática, lo cual ha contribuido al mejoramiento de algunas manifestaciones y de la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar que el uso de este influyó de forma notoria en la disminución gradual de las visceromegalias, así como en la ganancia estatópomerica y mejoría del desarrollo puberal.

Cabe mencionar que para la correcta evaluación y respuesta al tratamiento, este estudio se vio limitado por la falta de información de datos de laboratorio y somatometría de los pacientes, así como al hecho de que por falta de recursos económicos no se pudo administrar al 100% el tratamiento de los pacientes, sin que esto afectara de forma directa los resultados observados.

CONCLUSIONES

De esta forma podemos concluir que en los pacientes en los que se compruebe la deficiencia en la actividad de la glucocerebrosidasa es de gran importancia la identificación de la mutación al momento del diagnóstico ya que esta permitiera establecer una correlación clinicogenética que dará pauta para el manejo y evolución de los pacientes.

Dado que las manifestaciones clínicas y su evolución son variadas se debe dar un seguimiento estricto y estrecho a los pacientes, incluyendo perfil somatométrico, estudios completos de laboratorio (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y densitometría ósea) y examen neurológico completo de forma periódica.

En base a los resultados y considerando las limitaciones del estudio, se propone realizar estudios complementarios enfocados a un asesoramiento genético, que garantice la identificación de las características genotípicas que pueden contribuir a la presentación de la enfermedad de Gaucher en la población mexicana.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Historia de la enfermedad de Gaucher , Asociación Gaucher de México, AC 1995.
- 2.- Grabowski, Gregory A. MD, Gaucher Disease : Lessons from a decade of therapy, The Journal of Pediatrics, 2004; 144(5): S15-S19.
- 3.- Baranova, Zuzana, MD, Schwartz, Robert a, MD , et al , Gaucher Disease, Medicine 2003: 337-353.
- 4.- Barton, PHD, Berman, Robin, Beutler, Ernest, Grabowski, Gregory A, Gaucher Disease, "Living with Gaucher disease", Genzyme corporation 1991: 1-20.
- 5.- Lee Re , The natural history and pathology of Gaucher's Disease; Lancet 1995; 346: 982-986.
- 6.- Margaret Mc Govern , MD , Ph D, Robert D steiner MD , et al , Gaucher Disease , Medicine 2003: 1-10.
- 7.- Wilcox , William R .MD, PHD , Lysosomal Storage Disorders : the need of better pediatric recognition and comprehensive care, The Journal of Pediatrics 2004; 144(5): S3-S14.
- 8.- M . Izquierdo , A , Avendaño , Enfermedad de Gaucher , Cisater, Centro de Investigación de enfermedades raras , Asociación Española de enfermos y familiares de la enfermedad de Gaucher 2002: 1-4.
- 9.- Charrow, Joel , MD ; Andersson , Hans C. MD, et al , Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations, The Journal of Pediatrics 2004; 144(1): 112-120.
- 10.- Grabowski, GA, Leslie N , et al , Enzyme therapy of Gaucher disease: the First 5 years, Blood Rev 1998; 12(2): 115-33.
- 11.- Mistry PK , Abrahamov a , A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease , Baillieres Clin Haematol 1997; 10(4): 817-834.
- 12.- Grabowski GA, Gaucher disease. Enzimology, genetics and treatment . Adu Hum Gen 1993; 21: 377-441.
- 13.- Horowitz M, Pasmanik-Chor M , Borochowitz Z, Falik-Zaccat, et al , Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population . Hum Mut 1998; 12: 240-244.

14.- Grace , Marie E .; Ashton-Prolla, Patricia; Pastores,Gregory M. ; et al ,Non pseudogene-derived complex acid glucosidase mutations causing mild type 1 and severe type 2 Gaucher disease , The Journal of Clinical Investigation 1999;103(3):817-823.

15.-Horowitz M,Zimran A,Mutations causing Gaucher disease ,Hum Mut 1994; 3:1-11.

16.- Goker-Alpan,Ozlem MD; Schiffman,Raphael MD; et al , Phenotypic continuum in neuronopathic gaucher disease:an intermediate phenotype between type 2 and type 3 ,The Journal of Pediatrics 2003;143(2):273-276.

17.- Altarescu ,Gheona MD;Hill,Suvimol MD; et al , The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuropathic Gaucher´s disease, The Journal of Pediatrics 2001;138(4):539-547.

18.- Rite ,Segundo, Baldellou ,Antonio, et al, Insuline-Like Growth Factors in Childhood-Onset Gaucher Disease, Pediatric Reserch 2002:109-112.

19.- European Working Group ,Vellodi, et al, Enzyme remplacement therapy,J lherMetab Dis 2001;24:319-327.

20.- Pasmanik-Chor,Metsada DR. ,Horowitz, Mia ,Prof, Beutler Ernest Prpf, Gaucher Disease , Gene Dis , Human Genetic Disease Database ,Bioinformatics Unit ,Faculty of linfe sciences, Israel,1998.

21.- Grabowsky GA ,Horowitz M,Gaucher disease:mlecular genetic and anzimological aspects Bailliere´s Clin Haematol 1997;10:635-656.

22.- Balicki,Danuta MD , et al , Gene therapy of Human Disease , Medicine 2002;81(1):69-89

23.- Winreb NJ, Charrow J, Anderson HC, et al , effectiveness of enzyme remplacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from Gaucher Registry , AmJ Med 2002:113-119.

24.- Becker Pamela , Barranger John , La actualidad en la terapia del gen , Noticias de Gaucher 1999, Gauchers Association.

25.- Sibille A, Eng CM, Kim SJ, Pastores , et al ,Phenotype/genotype correlations in Gaucher Disease Type 1 ; clinical and therapeutic implications, Am J Hum Genet 1993;52(6):1094-1101.

26.- Sildrasky, Ellen;Ginns ,Edward I.,Clinical Heterogeneity Among Patients with Gaucher´s Disease , JAMA1993;269(9):1154-1157.

27.- Grabowski GA, Horowitz M.Gaucher´s disease: molecular , genetic and enzymological aspects,Baillieres Clin Haematol 1997;10(4):356-360.

28.- Bautler E ,Grabowski; G , Gaucher disease .Inscriver CR , et al ,editors Metabolic and molecular bases of inhereted disease , New York; Mc GrawHill:2001.

29.-Charrow,Joel MD , Andersson , Hans C .MD , et al , The Gaucher Registry:Demographics an Disease Characteristics of 1698 Patients with Gaucher Disease , Archives of Internal Medicine 2000:2835-2843.

.

.

IX. ANEXOS Y GRÁFICOS.

IX. 1. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER.

Nombre:
Edad Actual :
Sexo:
Raza:
Dx por :
Fecha por DX:

Cédula:
Edad al DX:
Ascendencia judía:

CUADRO CLINICO DE INICIO:

I.AFECTACION VISCERAL.

a) Esplenomegalia; SI () NO ()

Inicio: _____

Evolución: _____

Complicaciones: Hiperesplenismo () Infartos () Abscesos () Fibrosis ()
Nódulos () Cicatrices () Otras _____

Esplenectomía: SI () NO ()

Tipo: _____ Motivo: _____

b) Hepatomegalia : SI () NO ()

Inicio: _____

Evolución: _____

Complicaciones: Fibrosis () H.T .PORTAL () OTRAS _____

c) Pulmonar : SI () NO ()

Inicio: _____

Evolución: _____

Complicaciones: SX hepatopulmonar () Otras _____

d) Renal : Si () No ()

Complicaciones: _____

e) Otras afecciones viscerales: _____

II. COMPROMISO ESQUELETICO : SI () NO ()

Inicio: _____

Evolución: _____

Tipo: Falla de remodelación () Osteopenia () Osteonecrosis ()
Osteoesclerosis () Crisis óseas () Dolor óseo crónico ()
Lesiones líticas () Fx patológicas ()

III. ALTERACIONES HEMATOLOGICAS: SI () NO ()

Inicio: _____

Evolución: _____

Tipo : Anemia () Lecopenia () Trombocitopenia () Neutropenia ()
Linfopenia () Pancitopenia () Coagulopatía ()

Complicaciones: Hemorragia () Hematomas () Otros _____

IV. ALTERACIONES METABOLICAS Y DEL DESARROLLO:

a) Retraso puberal: SI () NO ()

Evolución : _____

b) Retardo del crecimiento : SI () NO()

Evolución: _____

c)Otras: _____

V. ALTERACIONES DEL S. N . C : SI () NO()

Inicio: 0-18 MESES () >18 MESES ()

Evolución: _____

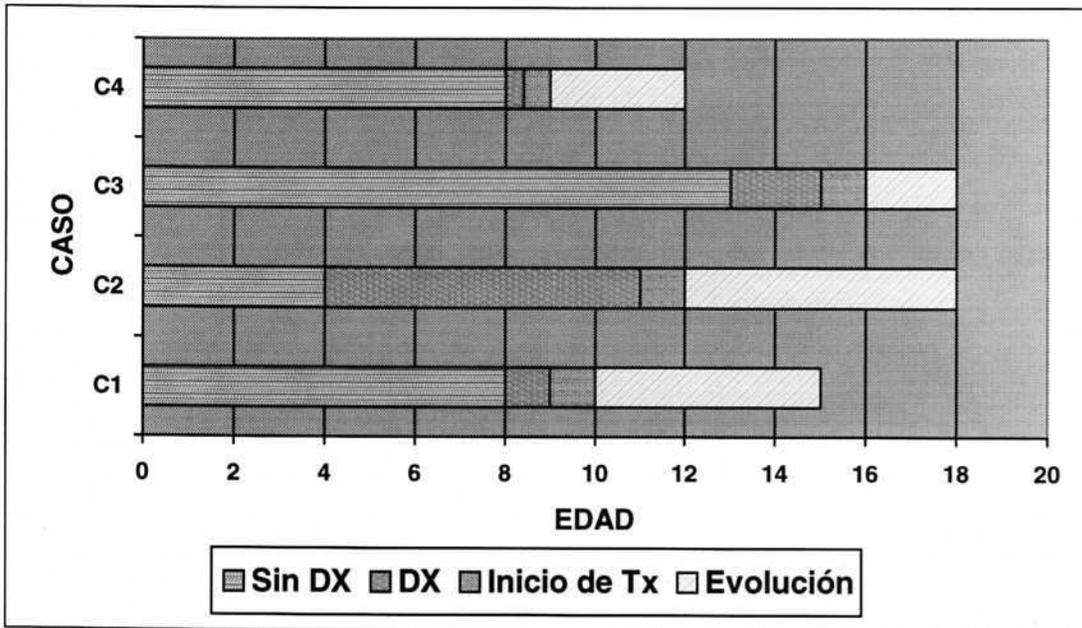
TIPO : (II) Trismos () Estrabismo () Retroflexión cabeza ()
(II y III) Espasticidad () Hiperreflexia () Crisis convulsivas ()
Cambios conductuales () Apraxia oculomotorta ()
Signos cerebrales () Signos extrapiramidales ()
Regresión del desarrollo ()

VI. OTRAS ALTERACIONES :

ELABORO: _____

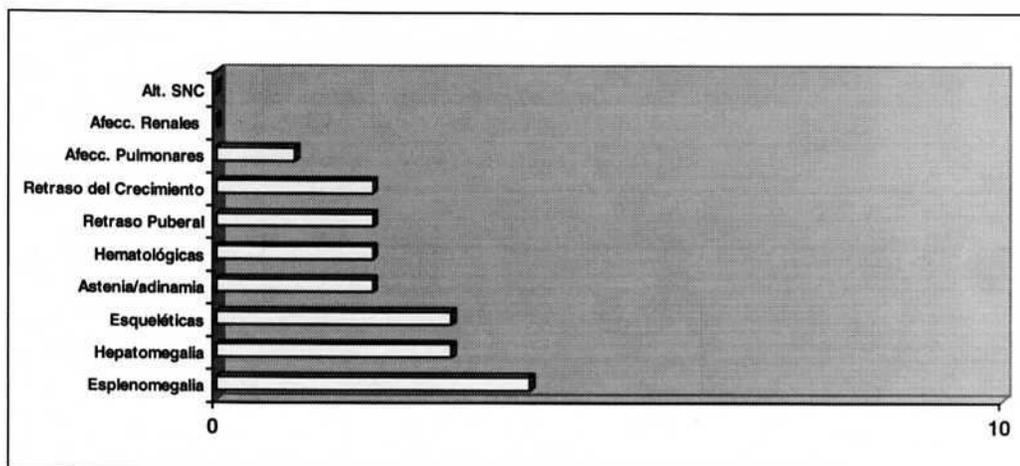
IX. 2. GRÁFICOS Y TABLAS.

Gráfico 1. Evolución de los pacientes con enfermedad de Gaucher según edad de diagnóstico, inicio de tratamiento y evolución, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



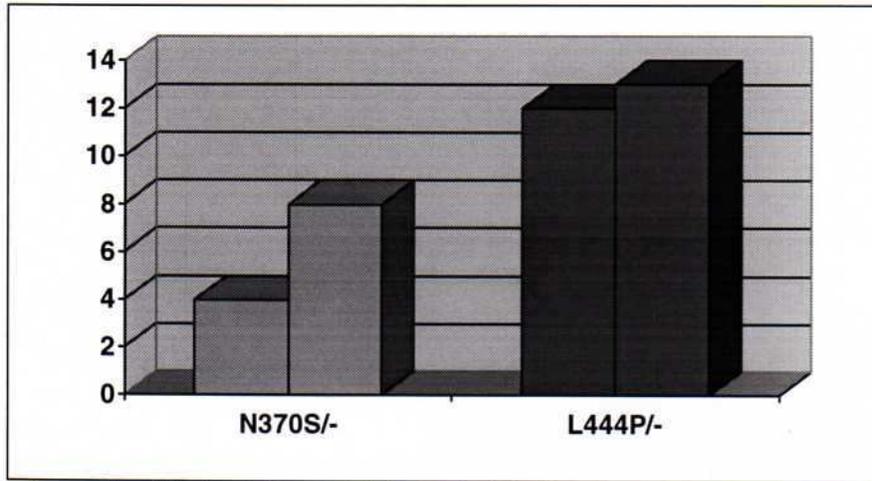
Fuente: Hoja de recolección de datos par Enfermedad de Gaucher.

Gráfico 2. Características clínicas generales de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



Fuente: Hoja de recolección de datos par Enfermedad de Gaucher.

Gráfico 3. Relación entre la edad de inicio de la enfermedad de Gaucher tipo 1 según gen mutado, en pacientes del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.



Fuente: Hoja de recolección de datos par Enfermedad de Gaucher.

Tabla 1. Diferencias de las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 según gen mutado, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

Manifestación clínica	Gen N370S/-		Gen L444P/-	
	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Astenia/Adinamia	•	•		
Esplenomegalia	•	•	•	•
Hepatomegalia	•	•		•
Afectación Pulmonar		•		
Compromiso Esquelético	•	•	•	
Alteraciones Hematológicas	•	•		
Retraso Puberal	•	•		
Retraso en el Crecimiento	•	•		
Afección Renal				
Alteraciones del SNC				

Fuente: Hoja de recolección de datos par Enfermedad de Gaucher.

Tabla 2. Evolución de somatometría y visceromegalias de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en los últimos seis meses, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

Caso	Edad	Tiempo 1					Tiempo 2					Tiempo 3					Percentil 25%	
		Peso	Talla	Higado	Bazo	P.A.	Peso	Talla	Higado	Bazo	P.A.	Peso	Talla	Higado	Bazo	P.A.	Peso	Talla
1	14	47	156	5.5	3.5	48	47	156	5.5	3.5	47	47	156	5.5	3.5	47	45	158
2	18	49	159	2	8	72	50	160	2	7	70	51	161	3	6.4	69	50.9	159
3	18	48	165	4	*	62	47	165	4.5	*	60	62	165	4	*	62.5	60.4	171
4	12	39.5	143	5	4	66	43	146	5	4	69	42.3	147	4.5	4.5	69	35.7	144

Fuente: Hoja de recolección de datos par Enfermedad de Gaucher.

Nota: Tiempo 1 se refiere a la evaluación realizada en el mes de marzo; tiempo2 a la evaluación en el mes de junio; y tiempo 3 a la evaluación en el mes de septiembre.

* Paciente al que se le realizó esplenectomía completa.