

COMPENDIO: Enfermedades Raras



Universidad de
Ciencias Médicas.
"Carlos J. Finlay"

Camagüey, 2014

COMPENDIO: ENFERMEDADES RARAS.

Selección de Artículos

COMPENDIO: ENFERMEDADES RARAS.

Selección de Artículos

Colectivo de autores:

MSc. Moraima Wilson Donet

Licenciada en Enfermería. Master en atención integral a la mujer. Profesora Auxiliar. Especialista de I grado en Histología.

Lic. Madelaine Velazco Varona

Licenciada en Español. CPIM-UCMC

Lic. Clara Febles Almeida

Licenciada en Biología. Profesora Auxiliar- Consultante. UCMC

Dr.C. Aldo Scrich Vázquez

Profesor Titular. Doctor en Ciencias. Licenciado en Educación Laboral y Dibujo Técnico. Facultad de Medicina. UCM. Camagüey.

Dra. Ofelia Mayo García

Doctora en Medicina. Especialista de I grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Master. UCMC

Lic. Luz Divina Sánchez Hernández

Licenciada en Economía. Vice rectora económica UCM-C. Profesora Instructor

Dra. Llanetsy Llanes Mesa

Doctora en Medicina. Profesora Asistente. Especialista en I grado Medicina General Integral. Especialista de I grado en Histología. Master. UCMC.

Est. Gerardo Martínez Rondón.

Estudiante de Tercer Año de la carrera de medicina. UCMC.

Est. Abel Diset Borges

Estudiante de Tercer Año de la carrera de medicina. UCMC.

Est. Robbin Scrich Cruz

Estudiante de Segundo Año de la carrera de medicina. UCMC.

Est. Laura Varona Mayo

Estudiante de Tercer Año de la carrera de medicina. UCMC

COLABORADOR

Lic. Esmeralda Calero Yera.

Especialista Principal. Grupo GIS. CPICM-UCMC.

Universidad de Ciencias Médicas. "Carlos J. Finlay".

Camagüey, 2014.

DEDICATORIA

Hacer ciencia es una virtud que tienen los hombres por el bien de la Humanidad, hacia ella va dedicado este compendio sobre Enfermedades Raras.

Autores

PREFACIO

En el continuo desarrollo científico - técnico del siglo XXI aparecen enfermedades que están olvidadas, o simplemente Enfermedades Raras o poco tratadas no solamente por el Médico, el Enfermero, el Estomatólogo o el Tecnólogo de la salud que se encuentran brindando un servicio con una preparación post graduada integral, se ha constado que en los diferentes programas de estudios en la ciencias médicas en el proceso de formación de las diferentes disciplinas no se tratan estas entidades nosológicas de este tipo.

Desde el año 2005 hasta la fecha no se ha detenido el desarrollo científico –técnico, se necesita elaborar materiales de apoyo a la docencia pre y posgraduada e incluir estudios clínicos encaminados a los diferentes perfiles de formación en el que se aborden estas enfermedades olvidadas o huérfanas. Es por ello que el objetivo fundamental de este Compendio es actualizar al personal médico en Enfermedades Raras.

Esta compilación facilita el acceso, en formato impreso de variados artículos disponibles en formato digital, para la selección de los artículos se consultó las bases de datos de Ebsco, LiLACS, Scielo Regional y Cuba, Medline, Meditc, Ecured.

En el presente compendio se actualizan temas de enfermedades poco tratadas no solo en nuestro país, sino también en otras partes del mundo.

En la presente edición abordamos 79 artículos que describen como deben ser tratadas estas enfermedades, en el mismo se trata un estudio de caso, conductas a seguir en algunas de las enfermedades como consultar al médico, se utiliza materiales en idioma inglés.

Este instrumento contribuirá de apoyo al conocimiento útil en el médico en el manejo y diagnóstico en el paciente que pueda manifestar alguna de estas enfermedades en cualquier parte del mundo al personal de enfermería le permitirá aplicar su método científico el proceso de atención de enfermería sobre la bases fisiopatologicas en el paciente y establecer acciones de enfermería correctas con una identificación adecuada de las necesidades afectadas en el paciente.

Con esta obra no se aspira a sustituir los protocolos médicos creados, pero si se considera a través del mismo enriquecer la esfera del saber en el pre-grado y en el posgrado. No hay verdad más cierta y enriquecedora, que aquella que contribuya a enaltecer su esfera del servir con la justicia en el campo de la salud.

Los autores

CONTENIDO

PRESENTACIÓN.....	3
DEDICATORIA.....	4
PREFACIO.....	5
INTRODUCCIÓN.....	9
ARTÍCULO 1. ENFERMEDAD DE WILSON	11
ARTÍCULO 2. TROMBOSIS DEL SENO SAGITAL EN UN NEONATO.....	14
ARTÍCULO 3. - TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL.....	19
ARTICULO 4. CISTOPATÍAS.....	23
ARTICULO 5. DERMATOMICOSIS.	26
ARTICULO 6. ENFERMEDADES GENÉTICAS	31
ARTICULO.7. MOLECULAR CHARACTERIZATION OF TUNISIAN FAMILIES WITH ABETALIPOPROTEINEMIA AND IDENTIFICATION OF A NOVEL MUTATION IN MTTP GENE.....	48
ARTICULO 8. ATPASE CU ₂ + TRANSPORTING BETA NEW POLYPEPTIDE .	

THE MUTATIONS IN THE CHINESE FAMILIES WITH THE DISEASE OF WILSON	58
ARTICULO 9. THERAPY OF THE GENE FOR LEUCODIS- TROFIES	72
ARTICULO 10. LA ENFERMEDAD DE KRABBE	95
ARTICULO 11. SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE	98
ARTICULO 12. ESTRONGILOIDIASIS	102
ARTICULO: 13. SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE	105
ARTICULO: 14. ENFERMEDAD MITOCONDRIAL	107
ARTICULO 15. SÍNDROME DE LEIGH.....	117
ARTICULO 16. ÚLCERA DE BURULI	119
ARTICULO: 17. SÍNDROME DE CAPLAN.....	124
ARTICULO 18. SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE	126
ARTICULO 19 ENFERMEDAD DE WHIPPLE	128

ARTICULO 20 ENFERMEDAD DE GILBERT.	130
ARTICULO 21. SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON.	132
ARTICULO 22. SÍNDROME DE FANCONI	133
ARTICULO 23. ENFERMEDAD DE VON GIERKE	135
ARTICULO 24. ENFERMEDAD DE GRAVES. ..	137
ARTICULO 25 SEUDOHIPOPARATIROIDISMO.	140
ARTICULO 26 TIROIDITIS CRÓNICA (ENFERMEDAD DE HASHIMOTO).	142
ARTICULO 27 ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE	144
ARTICULO 28 ENFERMEDAD DE ADDISON	145
ARTICULO 29 SÍNDROME DE CUSHING DEBIDO A UN TUMOR SUPRARRENAL.	148
ARTICULO 30 FENÓMENO DE RAYNAUD. ...	151
ARTICULO 31. ENFERMEDAD DE STILL	

DEL ADULTO	153
ARTICULO 32. ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	156
ARTICULO 33. DEFICIENCIA DEL FACTOR V.	158
ARTICULO 34. DEFICIENCIA CONGÉNITA DE ANTI- TROMBINA III	159
ARTICULO 35. METAHEMOGLOBINEMIA A DQUIRIDA	161
ARTICULO 36. ENFERMEDAD DE LA HEMOGLOBINA C.	163
ARTICULO 37. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENS- TROM	164
ARTICULO 38. SÍNDROME DE WATERHOUSE- FRIDERICHSEN	166
ARTICULO 39 ENFERMEDAD DEL LEGIONARIO.....	167
ARTICULO 40. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE.....	169
ARTICULO 41. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ·	172
ARTICULO 42. ENFERMEDAD DE PICK	175

ARTICULO 43. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	179	DE NIEMANN-PICK	205
ARTICULO 44. SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF	181	ARTICULO 56. ENFERMEDAD DE HALLERVORDEN- SPATZ	208
ARTICULO 45 MOLUSCO CONTAGIOSO	184	ARTICULO 57. ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓ- NICA	209
ARTICULO 46 ECCEMA DISHIDRÓTICO	186	ARTICULO 58 . ENFERMEDAD DE OSGOOD- SCHLATTER	212
ARTICULO 47. SÍNDROME DE ALCOHOLISMO FETAL	188	ARTICULO 59. ENFERMEDAD DE LEGG-CALVE- PERTHES	213
ARTICULO 48. ENFERMEDAD DE KAWASAKI	190	ARTICULO 60 ENFERMEDAD DE GLANZMANN	216
ARTICULO 49. SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR	193	ARTICULO 61. SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI	216
ARTICULO 50. ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG	194	ARTICULO 62. ENFERMEDAD DE LYME	218
ARTICULO 51. SÍNDROME DE BARRETT	196	ARTICULO 63. ENFERMEDAD DE CHAGAS ·	222
ARTICULO 52. ADRENOLEUCODISTROFIA ···	198	ARTICULO 64 KURU	224
ARTICULO 53. SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN	201	ARTICULO 65 ENFERMEDAD DE TAY-SACHS	225
ARTICULO 54. ENFERMEDAD DE KRABBE ·	203	ARTICULO 66 SÍNDROME DE WAARDENBURG	227
ARTICULO 55 ENFERMEDAD		ARTICULO 67. SÍNDROME DE	

ASHERMAN	229
ARTICULO 68 SÍNDROME DE ASPERGER	230
ARTICULO 69 ENFERMEDAD DE BLOUNT	233
ARTICULO 70. ENFERMEDAD DE CANAVAN	235
ARTICULO 71. KWASHIORKOR	237
ARTICULO 72. ENFERMEDAD DEL ARAÑAZO DE GATO	239
ARTICULO 73 SÍNDROME DE TREACHER-COLLINS	240
ARTICULO 74. SÍNDROME DE ALSTRÖM	242
ARTICULO 75 SÍNDROME DE BASSEN-KORNZWEIG.....	243
ARTICULO 76. EL SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL.....	245
ARTICULO 77. JORROBA DETRÁS DE LOS HOMBROS (GRASA DORSOCERVICAL)	247
ARTICULO 78. VELLO EXCESIVO O INDESEABLE EN LAS MUJERES	248

ARTICULO 79. KERNICTERUS	251
BIBLIOGRAFÍAS DE CONSULTAS	253

INTRODUCCIÓN

El 28 de febrero de 2013 se conmemoró por sexta vez el Día Mundial de las Enfermedades Raras, con campañas de sensibilización alrededor del mundo. El término "enfermedades huérfanas" comprende tanto las enfermedades raras como las olvidadas, consideradas "huérfanas" de atención por parte de la investigación y de la industria farmacéutica, así como por las políticas de salud pública 1.

El concepto de enfermedades raras apareció en Estados Unidos de Norteamérica en la década de 1980. Se caracterizan por su baja prevalencia (para la Organización Mundial de la Salud (OMS), aquellas con incidencia menor de 1 por cada 2.000 habitantes de una comunidad) y su heterogeneidad. En Europa son consideradas así las que afectan a menos de 5 por cada 10.000 habitantes y en los Estados Unidos de Norteamérica se utiliza una cifra global de casos (menos de 200.000 para el país) 2-3.

La mayoría aparece en edad pediátrica, dada la mayor frecuencia de enfermedades genéticas, como los errores congénitos del metabolismo, muchas inmunodeficiencias primarias y malformaciones congénitas múltiples. Las enfermedades raras son generalmente multisistémicas, crónicas, a menudo degenerativos y con alto riesgo de discapacidad y muerte.

Entre las enfermedades raras, las aberraciones cromosómicas, ya sea de tipo numérico o aneuploidías y estructurales, son las principales causas de malformaciones congénitas, abortos recurrentes y discapacidad intelectual moderada y severa. Su frecuencia oscila entre 0,3 y 1% de recién nacidos 4.

Como los pacientes afectados son una minoría, hay falta de con-

ciencia social, no representan una prioridad en salud pública y se realiza poca investigación para desarrollar tratamientos apropiados.

Surge así una necesidad de incentivos económicos para la regulación de "Medicamentos Huérfanos" .

Estos fármacos se llaman así porque, en condiciones normales de mercado, no es rentable para la industria desarrollar estos productos destinados a un pequeño número de consumidores 1-2. La Unión Europea ha dado recientemente grandes incentivos al respecto haciendo más atractivo este campo a las empresas farmacéuticas 5. Lo más razonable sería centralizar estas terapias en centros especializados a nivel nacional donde, luego de un diagnóstico cuidadoso, se decida si tendrán un beneficio relevante en calidad de vida y sobrevida en procura del buen uso de los limitados recursos de nuestros países.

Existe la paradoja de que algunas enfermedades infecciosas son muy frecuentes en países del tercer mundo mientras que son de muy baja frecuencia para los países desarrollados. En este caso, se habla de "enfermedades olvidadas", mencionando que, aun siendo raras para una parte de la humanidad, podrían ser conocidas incluso desde hace siglos .

Es necesario aumentar la conciencia pública sobre estas enfermedades de difícil diagnóstico que, aun siendo cada una poco frecuente, agrupan a más de 7.000 desórdenes que afectan de 6% al 8% de la población mundial en algún momento de su vida⁶. Entonces no resulta infrecuente para una familia que alguno de sus miembros pudiese estar afectado

Las consecuencias del retraso diagnóstico, que puede durar incluso décadas, son devastadoras: falta de consejo genético a la familia con probable nacimiento de otros niños con la misma enfermedad, deterio-

ro en la salud, invalidez y muerte de los afectados y la pérdida de confianza en los profesionales médicos y en el sistema sanitario en general .

En América Latina ya existen algunas iniciativas al respecto: en Argentina la Fundación Geiser (<http://sumemos.com.ar>), en Chile, desde el 2005 desde el Centro de Manejo Integral de Enfermedades Raras (Ceminer) en la Universidad de Chile (<http://www.redclinica.cl>), la Fundación de Pacientes Liso--somales de Chile (FELCH). La Sociedad Chilena de Pediatría publicó el libro Pediatría para NANEAS (niños y adolescentes con necesidades especiales de atención) .

Siguiendo la línea de Paul Cutler³, autor de Problem Solving In Clinical Medicine, se debe "pensar en lo común, pero recordar lo raro" ya que sólo se diagnostica aquello en que se piensa y recordar que "ninguna enfermedad es rara para el paciente que la padece".

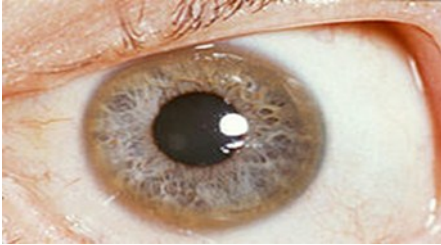
En Cuba se han realizado algunos estudios sobre este tipo de enfermedades que afectan la especie humana, los mismo poseen un impacto de orden económico, social y científico.

Por su parte en la carrera de medicina, se ha detectado que no se imparten temas relacionados con las enfermedades raras ni en las asignaturas de las Ciencias Básicas del primero y segundo año ni en el resto de la carrera y por tanto no se utilizan las TICs para la búsqueda de esa información, además se ha constatado que en Cuba hay incidencias de enfermedades raras y en las misiones Internacionalistas los médicos se enfrentan a estas enfermedades las cuales son difíciles de diagnosticar por desconocer sus causas y características histológicas.

Referencias Bibliográficas

1. European Organisation for Rare Diseases. Enfermedades Raras: El conocimiento de esta prioridad de la salud pública [Internet]. 2005. Disponible en: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/Princeps_document-SN.pdf
2. Posada de la Paz M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abitua I. Rare diseases. Concept, epidemiology and state of the question in Spain. An Sist Sanit Navar. 2008; 31 Suppl 2: 9-20.
3. Osorio Fuenzalida M. El problema de las enfermedades raras. Centro de Bioética. 2011 <citado 2012 feb 14>. Disponible en: <http://medicina.udd.cl/centro-bioetica/2011/03/17/el-problema-de-las-enfermedades-raras/>.
4. Alliende MA, Curotto B, Guerra P, Santa María L, Hermosilla R, Orphanópoulos D, et al. Cytogenetic and molecular profile of genetic diseases in Puerto Montt main hospital. Rev Med Chile 2011; 139 (3): 298-305.
5. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012; 12 (1): 23-9.
6. Forrest CB, Bartek RJ, Rubinstein Y, Graft SC. The case for a global rare-diseases registry. The Lancet 2011; 377 (9771): 1057-9

ARTÍCULO 1. Enfermedad de Wilson



El anillo de Kayser-Fleischer (franja marrón en el borde del iris) es frecuente en la enfermedad de Wilson, especialmente cuando los síntomas neurológicos están presentes.

Clasificación y recursos externos

CIE-10 [E83.0](#)

CIE-9 [275.1](#)

CIAP-2 [A91](#)

OMIM [277900](#)

DiseasesDB [14152](#)

MedlinePlus [000785](#)

eMedicine [med/2413](#) [neuro/570](#) [ped/2441](#)

MeSH [D006527](#)

GeneReviews [Wilson Disease](#)

Sinónimos

Degeneración hepatolenticular¹

La **enfermedad de Wilson** o **degeneración hepatolenticular** es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, con una incidencia de alrededor de 1/30.000. Su hecho principal es la acumulación de cobre en los tejidos, manifestada por síntomas neurológicos (dificultad de coordinación, temblores), también catarata y enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis, insuficiencias). La enfermedad afecta por igual a hombres y a mujeres y se ha descrito en todas las razas.

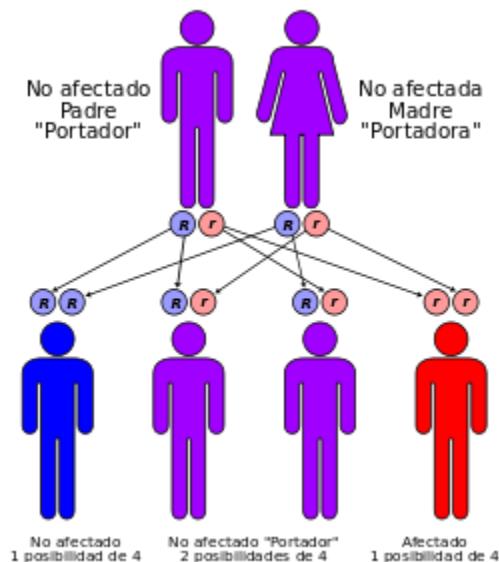
Anomalía genéticamente transmitida como rasgo autosómico recesivo que se caracteriza por un bajo nivel sérico de cobre, debido a la incapacidad de la ceruloplasmina para combinarse con el cobre del plasma. aparecen grandes cantidades de cobre en el hígado, el bazo y el cerebro, la cornea, el riñón, que pueden producir espamos musculares, ataxia, atetosis, babeo, osteoporosis, convulsiones y retraso mental. (2011 TEMIS medical S.L Barcelona)

A menos que se establezca un tratamiento la enfermedad causa la muerte precozmente. Es probable que el gen defectuoso responsable sea ATP7B, que codifica un transportador de cobre (también una ATPasa tipo P) que transfiere el metal desde los hepatocitos hasta la bilis, situado en el brazo largo del cromosoma 13.²

Índice

- 1 Cuadro clínico
- 2 Diagnóstico
- 3 Tratamiento
 - o 3.1 Dieta
 - o 4 Referencias
- 5 Enlaces externos

Cuadro clínico



Gen autosómico recesivo. Modo de herencia entre dos portadores de un gen autosómico recesivo y monogénico.

- Hipertransaminasemia sin etiología filiada
- Postura anormal de brazos y piernas
- Confusión o delirio
- Demencia
- Dificultad y rigidez para mover los brazos y las piernas
- Dificultad para caminar (ataxia)
- Cambios emocionales o conductuales
- Agrandamiento del abdomen (distensión abdominal)
- Pérdida de puntos en el coeficiente intelectual (ocasionalmente)
- Cambios de personalidad
- Fobias, angustia (neurosis)
- Movimientos lentos

- Lentitud o disminución de los movimientos y expresiones faciales
 - Deterioro del lenguaje
- Anillo de Kayser-Fleischer
- Esplenomegalia
 - Temblores en los brazos o en las manos
 - Movimientos incontrolables
 - Movimientos impredecibles o espasmódicos
 - Vómito con sangre
 - Debilidad
 - Piel amarilla (ictericia) o color amarillo de la esclerótica del ojo (ictericia)
 - Uñas azuladas

Diagnóstico

- Movimiento ocular limitado
 - Anillos de color marrón o rojizo alrededor del iris (anillos de Kayser Fleischer)
 - Conteo sanguíneo completo (CSC)
 - Ceruloplasmina en suero
 - Cobre en suero
 - Ácido úrico en suero
 - Cobre en orina
 - Radiografía abdominal
 - Imágenes por resonancia magnética del abdomen
 - Tomografía computarizada del abdomen
 - Tomografía computarizada de la cabeza
 - Imágenes por resonancia magnética de la cabeza
- Biopsia del hígado

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir la cantidad de cobre en los tejidos. Esto se hace mediante un procedimiento llamado quelación, en donde ciertos medicamentos se pueden fijar al cobre y ayudar eliminarlo a través de los riñones o los intestinos. El tratamiento debe hacerse de por vida.

Se pueden utilizar los siguientes medicamentos:

- La penicilamina (Cuprimine, Depen) se fija al cobre y lleva a un aumento en la eliminación de este elemento a través de la orina. Hay que procurar la ingesta de Vitamina B6 con la d-penicilamina
- La trientina (Syprine) se fija (quela) al cobre e incrementa su excreción a través de la orina.

El acetato de zinc (Galzin) bloquea la absorción (ingreso) del cobre en el tracto intestinal.

También se pueden utilizar los suplementos de vitamina E.

Algunas veces, los medicamentos que quelan el cobre, especialmente la penicilamina, pueden afectar el funcionamiento del cerebro y del sistema nervioso (función neurológica). Existen otros medicamentos bajo investigación que se fijan al cobre sin afectar la función neurológica.

Dieta

Además de los medicamentos adecuados, se debe aplicar la dieta correcta para el tratamiento de esta enfermedad. Esta consiste fundamentalmente en controlar la ingestión de alimentos que contengan cobre. La lista siguiente contiene una referencia de alimentos ricos en este mineral que los enfermos de Wilson deben evitar.

Alimentos ricos en cobre: chocolate y todos sus derivados, vísceras en general (hígado, riñón, mollejas, corazón, sesos) todos los patés, frutos secos (nueces, almendras, maní, etc), frutas deshidratadas, brocoli o brecol, verduras oscuras (se desaconsejan los caldos con muchas verduras), pescados, mariscos, champiñones, entre otros.

Alimentos que no contienen cobre: arroz, pollo.

Los complementos de vitamina E pueden ser interesantes para combatir los daños que la Penicilamina pueda ocasionar en el hígado; así también se recomienda suministrar algún complemento vitamínico rico en Vitamina B6.

Se debe abandonar por completo el consumo de alcohol.

También queda prohibido fumar.

No debe beberse agua mineral que contenga más de 100 mg de cobre por litro. El agua de grifo tampoco resulta muy conveniente porque contiene grandes cantidades de cobre por disolución del mismo de las rocas y conducciones de agua. Mejor beber agua desmineralizada.

«Medlineplus: Enfermedad de Wilson» (en español). Consultado el 22 de noviembre de 2013. «Nombres alternativos: Degeneración hepatolenticular».

Medlineplus: *Enfermedad de Wilson*. Publicado el 8-7-2008. Consultado el 20-1-2010

Referencias

ARTÍCULO 2. . Trombosis del seno sagital en un neonato

Sagittal sinus thrombosis in a newborn

RESUMEN

La trombosis de los senos venosos duros es una rara y devastadora enfermedad. Se presenta generalmente en mujeres y ancianos, y no es frecuente en niños, aunque se reconoce ya como una causa de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. Se han reportado pocos casos en el mundo de neonatos afectados por esta entidad, en su mayoría fatales e insuficientemente investigados. A continuación se presenta el caso de un recién nacido con una trombosis del seno sagital que sobrevivió. Los factores predisponentes para la aparición de la enfermedad en este caso fueron la asfixia neonatal, la deshidratación severa unida al uso de una línea venosa central, y la inmovilización prolongada. Aunque la TAC contrastada no es el estudio ideal para su diagnóstico, permitió realizarlo oportunamente en este caso. El tratamiento temprano con anticoagulantes permitió una rápida recuperación y favoreció la recanalización venosa del seno involucrado. Hasta el momento no se han detectado secuelas neurológicas y el paciente tiene buen desarrollo psicomotor.

Palabras clave: trombosis, senos venosos duros, seno sagital, neonato, anticoagulantes.

ABSTRACT

Dural venous sinus thrombosis is a rare devastating disease. It is generally found in females and old people, but is infrequent in children; however, it is already recognized as a morbidity and mortality cause in the pediatric population. Few cases of newborns with this disease have been reported worldwide; most of them were poorly studied and had fatal outcomes. Here is the presentation of a newborn with sagittal sinus thrombosis, who managed to survive. The

predisposing factors for the disease were neonatal asphyxia, severe dehydration together with the use of central venous line and extended immobilization. Although contrast CAT is not the ideal study, it helped to promptly arrive at the right diagnosis in this case. The early treatment based on anticoagulants allowed rapid recovery and facilitated venous retaking of the involved venous sinus. No neurological sequelae have been so far detected and the psychomotor development of the child is good.

Key words: thrombosis, dural venous sinuses, sagittal sinus, newborn, anticoagulants.

INTRODUCCIÓN

La trombosis de los senos venosos duros (TSVD) es una rara y devastadora entidad que se presenta en 3-4 casos por cada millón de pacientes, más frecuente en mujeres y ancianos, aunque puede verse en cualquier período de la vida. Se reconoce ya como una causa de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica, y la incidencia reportada está en un rango entre 0,6 a 7,9 por 100 000 en niños de hasta 15 años de edad por año. Los recién nacidos representan el 43 % en el registro, con una incidencia de 40,7 por 100 000 nacidos vivos por año.^{1,2} Este rango se ha incrementado en los últimos años debido, en primer lugar, a la posibilidad de utilizar técnicas de neuroimágenes cada vez menos invasivas y con más capacidad de resolución, así como por la sobrevida que hoy experimentan los niños que hace unos años fallecían por enfermedades letales que predisponen a la TSVD.

Los factores de riesgo predisponentes han podido ser identificados en el mayor número de pacientes, y los estados protrombóticos están presentes según algunas series en el 33 al 96 % de los niños con TSVD.^{1,3} Se describe en la literatura el déficit hereditario de antitrombina III, proteína C y S, la elevación del factor VIII, y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas como el trastorno adquirido más común.⁴ Las líneas venosas centrales, infusiones en la vena yugular interna y la inmovilización prolongada (más de 4 días), son otros factores asociados.³ En pacientes pediátricos las causas más frecuentemente descritas son la deshidratación severa y las infecciones por *Staphylococcus*

áureos (otitis media, sinusitis y mastoiditis), incluyendo también las anemias por déficit de hierro, las cardiopatías congénitas y la asfixia neonatal.^{3,5}

La trombosis del seno sagital (TSS) es la más frecuente de todas y engloba el mayor número de casos. La mortalidad es elevada (16 %) en la edad pediátrica y el 22 % sobrevive con déficit neurológico significativo.^{3,6} El seno sagital juega un rol crítico en el flujo cerebro espinal, y cuando se produce su oclusión, el riesgo de infarto venoso y aumento significativo de la presión intracraneal, es elevado. Si la topografía es extensa, puede ocasionar disfunción neurológica fulminante y la muerte.^{7,8}

Se han reportado pocos casos en el mundo de neonatos afectados por esta entidad, en su mayoría fatales e insuficientemente investigados, sin embargo su diagnóstico se ha incrementado en los últimos años por el uso de técnicas más sensibles, así las posibilidades de supervivencia son mayores a la luz de los conocimientos actuales. A continuación presentamos un caso de TSS en un recién nacido que sobrevivió, incluyendo su discusión a partir de una revisión de la literatura científica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Neonato nacido por cesárea a las 39 semanas, con Apgar 2-4-7, recepcionado por nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con diagnóstico de asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica grado I. Además, presentaba una malformación congénita de la pared abdominal conocida como gastrosquisis, con exposición visceral (hígado, estómago e intestino delgado y grueso (Fig. 1). Recibe tratamiento quirúrgico para reparar el defecto de la pared abdominal en las primeras 8 horas de vida, lo cual transcurre sin complicaciones. Los complementarios al ingreso fueron normales, al igual que los ultrasonidos (USG) de cráneo y abdomen. En la UCIN se le brinda asistencia respiratoria mecánica (ARM), se administran anti-

bióticos de amplio espectro, y se mantiene relajado y sedado mediante el uso de vencuronio y fenobarbital por varios días, debido al elevado riesgo de dehiscencia de suturas y compromiso del retorno venoso por aumento de la presión intraabdominal.

Se le realiza cateterización epicutánea en miembro superior derecho para alimentación parenteral y administración de medicamentos. Fue necesaria la estabilización hemodinámica, pues presentaba signos de *shock* hipovolémico después de la cirugía. A pesar de su mal pronóstico desde el nacimiento, el paciente evoluciona satisfactoriamente. A los 8 días de vida inicia hipertermia (38 °C), cambio de coloración con cianosis en esclavina, *livedo reticularis* y edema duro y caliente en miembro superior derecho, tórax, cuello y cabeza. Poco después aparece circulación colateral en estas zonas. Se realiza coagulograma completo y conteo plaquetario, que resultan normales. Se garantiza nuevo acceso venoso y se retira catéter epicutáneo del miembro afectado. Ante estos eventos, se plantea una



Fig. 1. Gastrosquisis con exposición visceral (hígado, estómago e intestino delgado y grueso) en un neonato.

trombosis de la vena cava superior.

Teniendo en cuenta este diagnóstico se inicia tratamiento trombolítico con heparina sódica 75 U/kg vía endovenosa (EV) en dosis de ataque, y se continúa con infusión continua a 25 U/kg que se prolonga por 12 días. A los 7 días de iniciado el tratamiento comienza a mejorar la coloración cianótica y el edema, desaparece el *livedo* y la circulación colateral, que permite, a los 14 días de vida, la retirada de la ARM y el inicio de la alimentación enteral mínima. Sin embargo, se comienza a observar en su examen físico neurológico hipertonía muscular marcada, fontanela anterior tensa con diastasis de sutura sagital, y aumento del perímetro craneal. Comienza con convulsiones clónicas multifocales, por lo que se incorporan anticonvulsivantes a su tratamiento, y ante estos nuevos signos se le realizan los estudios siguientes: -Fondo

de ojo: normal.

- US evolutivo de cráneo: ligera asimetría ventricular, sin desviación de estructuras de la línea media, ensanchamiento de los espacios interhemisféricos y subaracnoideos, y aumento de la ecogenicidad de giros y circunvoluciones.

- TAC contrastada: defecto de llenado en proyección del seno sagital, signos de congestión cerebral (Fig. 2). Los signos eran sugerentes de TSS, por lo que se decide prolongar el tratamiento con anticoagulantes, y sustituir la infusión continua de heparina por fraxiheparina (heparina de bajo peso molecular, 150 mg/kg/d por vía subcutánea [SC]). Este medicamento se suspende al 5to. día, pues tenía una trombocitopenia severa ($20 \times 10^9 \times L$) y presentó sangrado digestivo alto. Se transfunde con plaquetas, y una vez normalizado su conteo, se continúa tratamiento trombolítico con warfarina (0,2 mg/kg/d por vía oral durante 3 meses). Ya para esta etapa había desaparecido el edema de la cabeza y la cianosis.

El paciente tenía 35 días de vida, succionaba bien el pecho materno, el tono muscular era normal, la fontanela anterior no estaba tensa, pero mantenía diastasis de suturas, así como ingurgitación de vasos epicraneales y aumento del perímetro craneal, por lo que se indicó una TAC evolutiva contrastada que arrojó una atrofia hipocampal bilateral marcada de 10 mm (asta temporal), con prominencia de los valles silvianos y signos de atrofia cortical bilateral. Se vio imagen redondeada de 8 mm con tendencia a la calcificación a nivel de la prensa de Herófilo (confluencia de los senos) secundaria a la TSS, higroma subdural bilateral o subaracnoideomegalia, que se comporta como una hidrocefalia externa (Fig. 3).

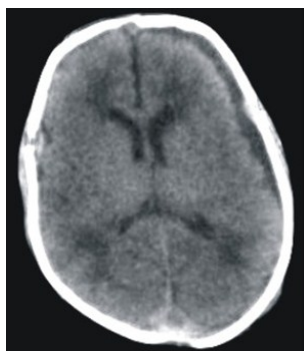


Fig. 2. Defecto de llenado en proyección de seno sagital sugerente de trombosis.

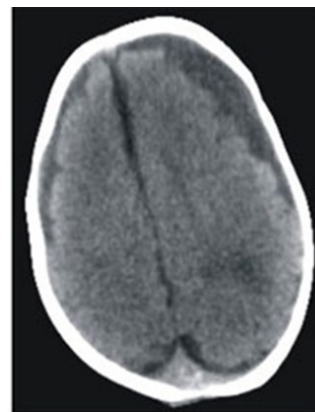


Fig. 3. Calcificación a nivel de la prensa de Herófilo secundario a trombosis del seno sagital (TSS) e higroma subdural bilateral.

Se planteó un trastorno de reabsorción del líquido cefalorraquídeo a nivel del seno sagital superior, por lo que se incorporó a su tratamiento la acetazolamida (40 mg/kg/d). Evolutivamente las fontanelas regresaron a la normotensión y el perímetro cefálico se estabilizó. En USG evolutivos no se detectó dilatación del sistema ventricular. La paciente actualmente a los 16 meses de edad tiene buen desarrollo psicomotor.

DISCUSIÓN

En el 80 % de los casos de las series de pacientes con TSVD existen estados patofisiológicos que llevan a un bajo flujo venoso, estasis sanguíneo, hipercoagulabilidad y trombosis.^{3,9} Los estudios en neonatos aportan pocos datos por su baja frecuencia, y se reportan la compresión y daño de los senos sagital y lateral seguido de trombosis, por el cabalgamiento de suturas craneales durante el nacimiento.¹⁰ Esto se debe a la ubicación de los senos a lo largo de las suturas craneales que los hace susceptibles al daño mecánico durante el nacimiento, cuando la cabeza fetal tiene la necesidad de acomodarse para atravesar el canal del parto.^{1,7}

La asfixia es otra condición asociada a esta entidad en la etapa neonatal, aunque el diagnóstico de TSVD puede pasar inadvertido cuando no se han realizado estudios imaginológicos, pues la clínica es similar.¹ También se reporta la mutación heterocigótica del factor V de Leiden con proteína C deficiente y la elevación del factor VIII de la coagulación, con una asociación fuerte entre preclampsia, estados protrombóticos y trombosis de los senos venosos en neonatos.^{1,11} Algunos casos de trombosis de los senos venosos en recién nacidos se

han visto asociados a severa hemofilia A y hematoma subdural.¹² La literatura incluye además la oxigenación por membrana extracorporea (ECMO) como factor de riesgo para TSVD en recién nacidos, por oclusión iatrogénica de la vena yugular interna y trombosis retrógrada del sistema venoso cerebral.⁵ Otros factores relacionados en recién nacidos son la deshidratación, la hipernatremia severa y la infección del SNC.^{3,5,7}

En nuestro caso fueron varias las condiciones asociadas a la TSS, como el antecedente de asfisia perinatal, la hipovolemia e hipotensión secundaria a deshidratación importante por exposición de vísceras de la cavidad abdominal, y la pérdida de volumen sanguíneo por una cirugía compleja. El paciente, además, había permanecido relajado y sedado durante la primera semana, y tenía insertado un catéter epicutáneo en una de las venas del miembro superior derecho, que drena a la vena cava superior, conjuntamente con la yugular interna.

La clínica de las TSVD en niños se caracteriza por el comienzo sutil, difuso y dominado por las convulsiones. La hipertensión intracraneal (HIC) se va estableciendo gradualmente, lo cual dificulta su diferenciación de otras entidades que también la producen. El cuadro inicial va a estar influido por la edad del paciente, la extensión y localización del trombo, así como por la presencia o no de infarto venoso.^{1,6,8} En el período neonatal, la inmadurez del cerebro hace que la presentación clínica esté limitada mayormente a convulsiones (72 %), que casi siempre aparecen en la primera semana, y también letargia (59 %). En aquellos infantes con topografía extensa, las fontanelas están tensas, con separación de suturas y las venas epicraneales dilatadas, rara vez puede acompañarse de defectos motores (6 %) como hemiplejía o hemiparesia.^{2,3,11} La TSVD es también la causa más reconocida de hemorragia intraventricular (HIV) en recién nacidos a término, frecuentemente asociada con infartos talámicos.¹³

En nuestro paciente no se observó alteración del estado de conciencia ni afectación motora, lo cual se pudiera explicar por el desa-

rollo lento y progresivo de la oclusión del seno venoso. Este factor "tiempo" jugó un papel importante, pues su lenta instauración permitió al encéfalo poner en marcha una serie de mecanismos compensatorios para garantizar por una parte el drenaje venoso, y evitar daños más serios como los infartos cerebrales secundarios, y por otra parte, garantizar vías de suplencia para la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR). Hasta hace poco se planteaba que el sitio primario y con mayor importancia para la absorción del LCR lo constituían las granulaciones aracnoidales a nivel del seno sagital superior. Hoy en día se ha demostrado que existen otras vías que tienen gran importancia en la absorción del LCR, como son, la absorción linfática que ocurre a nivel de las vainas dures que rodean los pares craneales y los nervios espinales.^{7,8}

Las investigaciones realizadas en esta entidad, confirman el diagnóstico y establecen en algunos casos las causas predisponentes. El estudio radiológico preferente y más sensible en neonatos es la resonancia magnética nuclear (RMN), que permite visualizar el flujo sanguíneo y el sitio de la oclusión, las áreas de edema e infartos venosos, y puede detectar otra enfermedad concomitante.^{1,11} El US de cráneo, preferentemente *Doppler*, y la tomografía axial computarizada (TAC) con contraste endovenoso son estudios también utilizados. En este último, la imagen característica de la TSS reciente se describe como un triángulo denso con estructuras vasculares a su alrededor (*empty delta sign*).^{1,7} Este signo solo es visible en la fase subaguda, después que el coágulo se hace menos denso con respecto a la sangre contrastada que fluye dentro del seno. En la fase aguda, el coágulo es denso y puede verse como una imagen hiperdensa en los cortes sin contraste endovenoso.¹ Sin embargo, la TAC contrastada no es ideal en recién nacidos, pues fracasa en el diagnóstico en el 10-40 % de casos. Esto se debe a que los senos venosos son adyacentes al hueso, que puede causar interferencia. También pueden obtenerse falsos positivos, porque en recién nacidos el hematócrito es elevado y el flujo sanguíneo es lento y denso, en contraste con la baja densidad del tejido cerebral adyacente que está poco mielinizado.

El uso de procedimientos invasivos como la angiografía cerebral para con-

firmación del diagnóstico continúa siendo controversial, pues pueden ser ellos mismos causantes de trombosis, sobre todo, en el sitio de la inserción del catéter, y particularmente en lactantes con vasos pequeños, por lo que no es aconsejable su uso en niños.¹

El estudio de trombofilia es justificable en pacientes con TSVD recurrente, que en nuestro caso fueron negativas. El tratamiento de una TSVD va encaminado a la estabilización del paciente y evitar las complicaciones relacionadas con el aumento de la presión intracraneal.^{3,14} En nuestra experiencia fue eficaz la acetazolamida para tratar el trastorno de reabsorción del LCR. Una adecuada hidratación también es vital en estos pacientes, haciendo uso de terapéutica antimicrobiana y anticonvulsivantes cuando sea oportuno.^{1,3} Aún se discute el uso de anticoagulantes en niños, por el riesgo de infartos venosos hemorrágicos, pero la opinión general es que debe utilizarse en estos pacientes atendiendo a la rápida mejoría clínica y radiológica después de la administración de heparina, seguida de recanalización del vaso.^{1,3,14} Se recomienda sustituirla pronto por anticoagulantes orales como la warfarina, tratamiento que debe prolongarse de 4-6 meses, sobre todo en aquellos casos en los que se sospeche una trombofilia u otro factor de riesgo recurrente.^{14,15}

Todavía se considera experimental la terapia fibrinolítica con estreptokinasa y la trombolisis mecánica mediante un catéter insertado en la vena femoral derecha, y guiada hasta los senos venosos para aspiración del trombo e instilación del factor activador del plasminógeno en el tratamiento de la TSVD.^{14,16,17} El pronóstico de la TSVD puede ser favorable cuando su diagnóstico es temprano, sin embargo puede empeorar en las edades extremas de la vida, cuando ha existido alteración del nivel de conciencia o cuando se asocia a trombosis de las venas corticales profundas.

La presencia de convulsiones, infartos venosos o hemorragia intracraneal, predican también una evolución adversa.^{1,18} La recurrencia de trombosis de los senos venosos duros se ha relacionado con la mutación del factor V de Leiden y del factor II de la coagulación, se observa mayormente en niños mayores de 2 años, y es poco fre-

cuenta en neonatos y lactantes. Los estudios imaginológicos sucesivos y la ausencia de anticoagulantes en el tratamiento pueden propiciar también la repetición de la trombosis.^{1,3,6,18}

En este caso el neonato desarrolló un trastorno transitorio de la reabsorción del LCR a nivel del seno sagital superior expresado al inicio con signos de HIC. A medida que se fue recanalizando el seno, las fontanelas regresaron a la normotensión y el perímetro cefálico se estabilizó. En USG evolutivos no se detectó dilatación del sistema ventricular. La paciente actualmente a los 16 meses de edad tiene buen desarrollo psicomotor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas Díaz J, Garófalo Gómez N, Barroso González E, Rojas Massip E, Novoa López L. Las trombosis senovenosas en la infancia: clínica, diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Pediatr [serie en internet]. 2008 [citado 22 de noviembre de 2011];80(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000100010
2. Dai A. Paediatric cerebral venous thrombosis. J Pak Med Assoc. 2006 Nov;56(11):531-5.
3. Sbire G, Tabarki B, Saunders D. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. Brain. 2005; 128:477-9.
4. Dreessen J, Prelo M, Rojas V, Gutiérrez E, Rodríguez J. Hipertensión endocraneana secundaria a trombosis de seno sagital en paciente con síndrome nefrótico. Rev Chil Pediatr. 2003;74(6):599-603.

ARTÍCULO 3. - Tumor del Estroma Gastrointestinal

Forma de propagación: Mediante el KIT que es una enzima, necesaria para el funcionamiento normal de la célula, al multiplicarse a gran velocidad y debido a sus dos características proliferación exponencial y vida ilimitada pueden ser las fases iniciales de un cáncer

Tumor del Estroma Gastrointestinal o GIST es una enfermedad maligna que ha evolucionado en poco tiempo, su historia es una de la más asombrosa de la oncología por su raro tipo de tumor.

Contenido

Surgimiento

CKit

GIST

Cómo se manifiesta

Aparición

Diagnóstico de los GIST

Tratamiento para los GIST

Tratamiento con Glivec

Efectos adversos produce Glivec

Qué pasa cuando Glivec deja de funcionar

Nueva oncología

Fuente

Surgimiento

La clave molecular del GIST se llama KIT. KIT que es una enzima, una sustancia capaz de iniciar una reacción química en cadena, necesaria para el funcionamiento normal de la célula. La activación de KIT da lugar a una serie de reacciones químicas en el interior de la célula que la modifican radicalmente en dos sentidos. En primer lugar comienza a multiplicarse a gran velocidad; una célula en dos, dos en cuatro, cuatro en ocho y así sucesivamente. En segundo lugar, estas

células en multiplicación son inmortales, su vida no está limitada a un número finito de ciclos.

Estas dos características, proliferación exponencial y vida ilimitada, son esenciales en las fases iniciales de cualquier cáncer. Algunos tejidos pueden requerir ocasionalmente la función de KIT pero, de ordinario, mantienen la enzima en una segura situación de desconexión. Esto significa que existen en cada célula con KIT otros enzimas dedicados tan sólo a vigilarle y a desconectarlo. Las funciones exactas de KIT en el organismo humano no son aún completamente conocidas, pero sabemos que está presente en algunas células, como las pigmentarias de la piel, otras de la médula ósea y, naturalmente, en las células intersticiales de Cajal del tubo digestivo.

Los enzimas, como KIT, son proteínas y cada una de las centenares de miles de proteínas que hacen funcionar nuestro cuerpo cada día están codificadas por un gen, un fragmento de ADN que contiene la 'receta' exacta con la que la célula sintetiza la proteína.

CKit

Es el gen que codifica la síntesis del enzima KIT (obsérvese que los genes y las proteínas tienen a menudo el mismo nombre o parecido, pero el gen se escribe con minúsculas y la proteína con mayúsculas). En 1990 se demostró que algunas mutaciones del gen cKit daban lugar a ejemplares trágicamente defectuosos del enzima KIT. Estos 'mutantes' permanecen activados todo el tiempo, incluso en ausencia de cualquier estímulo. Y lo que es aún peor, son inmunes a los mecanismos de control capaces de desconectar la forma sana del enzima. Una célula con cKit mutado de esta forma se asemeja a un coche con el acelerador atascado a fondo y los frenos rotos, en dirección a un precipicio que se llama cáncer.

GIST

Todo lo anterior hace referencia al mecanismo de aparición de los GIST, pero no aclara nada respecto a su causa. Para dilucidarlo necesitaríamos averiguar qué ocasiona en primer lugar la mutación del gen cKit. Podrían ser tóxicos contenidos en la alimentación, la infección de un virus, simplemente un error al azar ocasionado durante el

proceso normal de la copia de los genes, o todo ello a la vez. Como es natural, sin pistas sobre las causas, no existen posibilidades de prevención.

En un momento dado de la vida de una persona algo anda mal en el interior de una de las células intersticiales de Cajal que regulan el movimiento de sus intestinos; un gen cKit ha sufrido una mutación y la célula comienza a producir moléculas incorrectas del enzima KIT; este enzima permanece en activo todo el tiempo; bajo su influjo, la célula se multiplica irrefrenable e indefinidamente y todos sus intentos de desconectar KIT fracasan. Se precipita hacia la transformación maligna y un GIST aparece en algún punto del tubo digestivo. Un tiempo después, el individuo percibe los primeros síntomas de la enfermedad.

Cómo se manifiesta

Aunque el GIST continúa siendo un raro tipo de cáncer, cuanto más se estudia, menos infrecuente parece su incidencia. Una incidencia muy lejana a la de otros tumores del tubo digestivo, pero similar a la de otras enfermedades que no se consideran raras en absoluto, como la leucemia mieloide crónica, por ejemplo.

A ello hay que añadir además, todos los casos diagnosticados de leiomioma con anterioridad que, con los métodos actuales de diagnóstico, resultan ser GIST. Se pensaba que, dentro de los sarcomas intestinales, los leiomiomas eran los más frecuentes y los GIST auténticas rarezas. Sin embargo, cada vez más centros desempolvan de sus archivos las antiguas biopsias de leiomiomas que, sometidas a los nuevos criterios, resultan ser mayoritariamente GIST.

Aparición

El GIST suele aparecer a partir de los 50 años de edad y en igual proporción de hombres y mujeres. El lugar más frecuente de aparición es el estómago, seguido del intestino delgado. Sólo el 20% aparece fuera de estos lugares, en el esófago, el colon o el recto.

Excepcionalmente, puede aparecer en el interior de la cavidad abdo-

minal, separado del intestino. Los GIST son tumores de consistencia blanda que no suelen interrumpir el tránsito del contenido intestinal ni la función de otros órganos. Lo que quiere decir que no suele alertar con síntomas mientras permanece en fase localizada, operable y curable.

La enfermedad se manifiesta en fase avanzada, cuando el cáncer ya se ha diseminado por el interior de la cavidad abdominal o ha alcanzado lugares como el hígado, los pulmones o los huesos, en forma de metástasis. El síntoma más frecuente es el dolor o las molestias abdominales, leves al inicio, pero que persisten y empeoran lentamente a lo largo de meses o, incluso, de años. Si el tumor se ulcera en el interior del intestino, puede aparecer sangre en las heces o en los vómitos o, más frecuentemente, ocasionar anemia por la pérdida prolongada e inapreciable de pequeñas cantidades de sangre mezcladas con la deposición. En algunos casos, los primeros síntomas pueden depender de las metástasis en lugares distantes del abdomen.

Diagnóstico de los GIST

Debido a sus rarezas y a lo anodino de sus síntomas, es imposible sospechar de la existencia de un GIST; para descartar la presencia de un tumor se debe realizar un TAC, una ecografía o una endoscopia, si existe y puede ser extirpable, se necesitará una intervención quirúrgica, sino se deberá realizar una biopsia en caso de ser inoperable debido a su extensión o si tiene metástasis.

Tratamiento para los GIST

La cirugía es el tratamiento clásico de los GIST y el único que sigue siendo capaz de curarlos. Muy pocos casos permanecen aún en fase operable cuando se diagnostican. Por otro lado, un porcentaje apreciable de los pacientes operados de GIST recaen. La mayoría de las recaídas sucede en el primer o segundo año después de la cirugía, aunque se han documentado hasta 20 años tras la operación.

Si un GIST se rompe en el interior de la cavidad abdominal mientras se intenta extirparlo, la recaída es segura. Por este motivo, la cirugía laparoscópica (mediante tubos introducidos en el interior del abdomen, que permanece cerrado durante la operación) está completamente contraindicada. Si a un cirujano le parece que un GIST tiene mucho

riesgo de romperse al manipularlo, lo correcto es iniciar el tratamiento con Glivec y dejar la operación para meses después, cuando el tumor se haya reducido y 'enfriado' y resulte segura su extracción.

La forma más común de presentación de un GIST es la de un tumor tan desarrollado en el interior del abdomen que resulta imposible extirparlo por su tamaño o bien porque ya ha sembrado metástasis en otros órganos distantes. Hasta el año 2001 no existía tratamiento eficaz. Hoy en día, todos los enfermos en esta situación se tratan con el nuevo fármaco, mesilato de imatinib, al que nos referiremos en lo sucesivo por el nombre comercial, Glivec.

Tratamiento con Glivec

Glivec no parece capaz de erradicar por completo los GIST, de manera que no es una alternativa a la cirugía en pacientes capaces de afrontarla. Sin embargo, es el tratamiento de elección en los que, pese a ser operables, la cirugía está contraindicada por su edad o por tener otras enfermedades graves.

Glivec se presenta en forma de cápsulas duras de color naranja y 100 mg cada una.

La dosis de tratamiento es de 100 ó 400 mg al día, bien en una dosis diaria, o en dos de 200 mg. Se debe tomar junto con los alimentos y con un gran vaso de agua debido a que puede irritar la mucosa gástrica. Es importante comunicar al médico cualquier otra medicación que se consuma, pues algunos fármacos disminuyen la absorción de Glivec, mientras que otros la aumentan.

La administración oral no debe llevar a equívocos sobre Glivec: es un medicamento complicado para una enfermedad complicada. Ni internistas, ni médicos generales, ni cirujanos deben emplearlo. Cualquier enfermo de GIST bajo tratamiento con Glivec debe de estar bajo el control directo de un oncólogo.

En algunos casos, un paciente con un GIST inoperable experimenta una reducción del volumen del tumor de tal calibre tras el tratamiento con Glivec que la enfermedad se convierte en accesible a una extirpación completa. En realidad, desconocemos si la cirugía ofrece ven-

tajas sobre continuar el tratamiento con Glivec.

Efectos adversos produce Glivec

Glivec es un tratamiento tóxico que debe ser prescrito y consumido bajo la supervisión de un oncólogo versado en su manejo. Aun así, con unas pocas precauciones, la mayoría de los pacientes puede seguir llevando una vida completamente normal. Al contrario de lo que sucede con muchos de los efectos adversos de la quimioterapia, los de Glivec generan tolerancia; esto quiere decir que son más llevaderos cuanto más tiempo se consume el medicamento.

La retención de líquidos es el efecto adverso más común. Por regla general se manifiesta en forma de edema (hinchazón blanda, sin enrojecimiento, que deja la huella del dedo al comprimirla) en los párpados y en los tobillos. Si la retención de líquidos ocurre en personas con insuficiencia cardíaca o se acumula en torno a los pulmones (derrame pulmonar) o al corazón (derrame pericárdico) puede ser peligrosa. Por fortuna, la retención de líquidos es muy fácil de tratar con fármacos que aumentan la producción de orina (diuréticos) y muy sencilla de detectar. Un litro de agua pesa un kilo, de modo que un paciente tratado con Glivec debe llevar un detallado registro de su peso. Durante las primeras semanas de tratamiento es conveniente que se pese a diario, semanalmente más tarde y basta con una vez al mes cuando ya lleve varios meses bajo tratamiento. Cualquier aumento brusco del peso debe ser puesto inmediatamente en conocimiento del oncólogo. Este aumento de peso no debe confundirse con la recuperación paulatina del peso que suele haberse perdido en los meses anteriores al diagnóstico de la enfermedad, lo que es señal segura de mejoría.

Los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas de la sangre pueden descender anormalmente bajo el efecto de Glivec. Si se rebasa cierto límite, existe riesgo de infecciones y hemorragias graves. Con toda seguridad, el oncólogo realizará un análisis de sangre, con mucha frecuencia al principio del tratamiento y a intervalos más largos a medida que transcurra el tiempo. Si observa que descienden

los valores, suspenderá el tratamiento algunas semanas para permitir la recuperación.

Glivec puede irritar la mucosa gástrica, algo que puede evitarse tomando el producto junto con las comidas y con mucha agua. El ardor o el dolor en la boca del estómago son síntomas importantes que se deben comunicar al oncólogo. Los pacientes con antecedentes de úlcera de estómago o de duodeno han de consumir protectores gástricos.

La toxicidad hepática es el último efecto adverso común del Glivec. Por lo general es leve y sólo detectada por el médico en los análisis debido a un aumento de las transaminasas. Suele mejorar reduciendo la dosis o interrumpiendo temporalmente el tratamiento. Las personas con insuficiencia hepática previa o con antecedentes de hepatitis deben vigilarse estrechamente.

Qué pasa cuando Glivec deja de funcionar

En algún momento, la enfermedad puede escapar al control del tratamiento y volver a crecer. No se sabe si esto sucederá tarde o temprano con todos los enfermos de GIST que hoy se tratan con Glivec.

En primer lugar, es importante no abandonar el tratamiento demasiado pronto. En muchos cánceres, la primera fase de una respuesta es un falso aumento del volumen del tumor. La destrucción de las células cancerosas libera productos de desecho a los tejidos. Esto desencadena una inflamación que puede confundirse con un crecimiento del tumor. En algunas ocasiones, este falso aumento es el mejor presagio de una buena respuesta.

Los GIST suelen responder al tratamiento de un modo peculiar, diferente al de muchos otros tumores, que puede también confundirse con un empeoramiento. El centro del tumor se desvitaliza, tornándose líquido. Un tumor antes macizo se convierte en una cavidad hueca, rellena de restos

de enfermedad destruida, en la que sólo la pared, cada vez más fina, representa la fase activa del cáncer. El volumen de tumor activo es mucho menor, a pesar de que el tamaño global sea el mismo, o incluso mayor. La inmensa mayoría de los oncólogos está bien familiarizada con estas peculiaridades del GIST. Aun así, ante una progresión, sobre todo si es precoz y se contradice con una mejoría de los síntomas, podría ser una buena idea solicitar una segunda opinión.

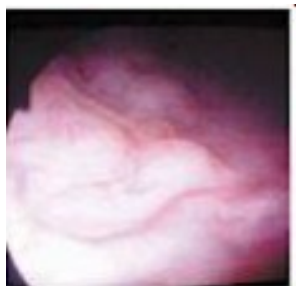
Nueva oncología

Glivec, y otros fármacos similares, han abierto la puerta de la oncología médica a una generación de drogas anticancerosas enteramente nueva. Medicamentos diseñados para atacar a un punto vulnerable en la cadena de acontecimientos moleculares que lleva al cáncer. Con frecuencia, estos nuevos fármacos se consumen por vía oral en lugar de recibirse como goteros de quimioterapia, carecen de la toxicidad de ésta y se pueden consumir crónicamente. Una docena de ellos ya se encuentran en el mercado y es imposible confeccionar una lista completa de los fármacos de estas características que se están acercando rápidamente a la fase de ensayo clínico, así como de las investigaciones planteadas para buscar un mayor beneficio combinándolos entre ellos o con quimioterapia convencional.

Fuente

- Author Information, Department of General Surgery Gastroenterology Shanghai Minimally Invasive Surgery Center, Rui-Jin Hospital, Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine, Shanghai, China).
 - Revista Cubana de Medicina. Rev cubana med v.46 n.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2007.
- Tumor del estroma gastrointestinal y cirugía. Miguel Ángel Martín González,I Edelberto Fuentes Valdés,II Joel Artilles Ivonet,III María Elena Solares,IV Antonio E. Martín González,V Maite LimaVI

ARTICULO 4. Cistopatías



Grupo de patologías localizadas a la vejiga que tienen como elemento común la presencia de síntomas urinarios bajos persistentes, de larga evolución y reducción progresiva de la capacidad vesical.

Todas sus variantes pueden afectar a ambos sexos aunque lo hacen con mayor frecuencia en el femenino y en edades medias de la vida. La falta de conocimiento sobre sus posibles causas, controversias respecto a los criterios diagnósticos e ineficacia de las soluciones terapéuticas hacen que el diagnóstico positivo se realice tardíamente y los resultados terapéuticos no siempre sean los esperados.

Contenido

Cistopatías más comunes
Diagnóstico
Síntomas referidos
Exploración cistoscópica
Signos cistoscópicos
Cistitis intersticial
Cistitis crónica retráctil
Cistitis rádica
Cistopatía glandular
Cistopatía quística
Cistopatía folicular
Cistitis eosinofílica
Biopsia vesical
Hallazgos de la biopsia vesical
Cistitis intersticial
Cistitis crónica retráctil
Cistitis rádica
Cistopatía glandular

Cistopatía quística
Cistopatía folicular
Cistitis eosinofílica
Tipo de tratamiento
Fuentes

Cistopatías más comunes

Cistitis intersticial:

De causa desconocida y posiblemente multifactorial. Se han invocado diferentes teorías etiológicas como el incremento de la permeabilidad del epitelio vesical a sustancias tóxicas de la orina, degranulación de mastocitos e inflamación neurógena.

Cistitis crónica retráctil:

Secundaria a infecciones agudas persistentes que pasan a la cronicidad y en algunos casos de etiología desconocida.

- Cistitis rádica:

Generalmente secundaria a tratamiento radiante de tumores pélvicos que, en casos graves, puede conducir a la formación de fístulas extensas de difícil solución.

Cistopatía glandular:

Caracterizada por la presencia de glándulas en la mucosa vesical, no necesariamente asociada a inflamación, que puede ser resultado de un proceso degenerativo o aberración de una raíz embrionaria.

Cistopatía quística:

La presencia de quistes se ha atribuido a una posible degeneración de los nidos de Von Brunn, obstrucción de conductos glandulares, procesos inflamatorios o parasitarios.

Cistopatía folicular:

Constituye una variante especial de la cistitis crónica determinada por una forma peculiar de acumulo de los linfocitos en la

pared vesical. Algunos autores piensan que la presencia de pequeños folículos en el aparato urinario es normal y otros que aparecen como consecuencia de una respuesta inmunológica.

Cistitis eosinofílica:

También denominada granuloma eosinófilo vesical, es producido por la reacción alérgica de un anticuerpo IgE frente a un antígeno proveniente de alimentos o medicamentos.

Diagnóstico

El médico especialista en Urología será el encargado de identificar las manifestaciones clínicas en los pacientes aquejados de cistopatías. Por las características de estas enfermedades, incluirá no solo los síntomas referidos sino las evidencias a la exploración cistoscópica.

Síntomas referidos

- Polaquiuria diurna y nocturna.
- Micción imperiosa, incontinencia por urgencia, o una de ellas.
- Disuria.
- Hematuria macroscópica, terminal o microscópica.

Dolor suprapúbico, pélvico, perineal, o uno de ellos, que puede irradiar a

uretra, vagina, recto y base del pene en el hombre.

Para conocer si se padece alguna de estas variantes se deberá realizar un examen que incluye:

Observación detallada de su vejiga bajo anestesia (cistoscopia).

Toma de muestra para biopsia.

Exploración cistoscópica

Este proceder resulta imprescindible para el diagnóstico positivo, permite descartar la presencia de otras patologías como los tumores malignos que pueden manifestarse de forma muy similar y además puede ser terapéutico en muchos de los casos. Deberá realizarse en una unidad quirúrgica, bajo anestesia regional o general. Incluye la medición de capacidad vesical y la toma de muestra para

biopsia.

Signos cistoscópicos

Cistitis intersticial

- Hiperemia de la mucosa vesical.
 - Hemorragias petequiales a la distensión (glomerulaciones).
- Hematuria terminal post distensión vesical.

- Ulceras de Hunner (10 %).
 - Las lesiones generalmente respetan el trigono.
- Capacidad vesical normal o inferior a 400 mL.

Cistitis crónica retráctil

- Hiperemia de la mucosa vesical.
 - Mucosa deslustrada.
- Capacidad vesical inferior a 400 mL.

Cistitis rádica

- Mucosa vesical deslustrada.
 - Hematuria a la distensión vesical.
- Ulceraciones y esfáculos extensos del epitelio.

Cistopatía glandular

- Lesión proliferativa de aspecto irregular y mamelonado a veces velloso, con lesiones quísticas asociadas
- Distribuidas en trigono y cuello, rara vez ocupan toda la vejiga.

Cistopatía quística

- Quistes de contenido claro en las proximidades de los orificios ureterales.
 - Quistes pequeños de color marrón o verdoso menos abundantes.
- Quistes mayores no transparentes del color de la mucosa vesical escasos.

Cistopatía folicular

Hiperemia de la mucosa.

Cistitis eosinofílica

- Congestión difusa de la mucosa.
- Lesiones proliferativas polipoideas de aspecto verrucoso.

Biopsia vesical

- La toma de muestra se realizará durante la cistoscopia mediante ponche, cuando no existe lesión aparente de la mucosa vesical, o por resección en lesiones extensas o que producen relieve.

De preferencia el diagnóstico deberá realizarse por el patólogo ya familiarizado con el tema, teniendo en cuenta su complejidad.

Hallazgos de la biopsia vesical

Cistitis intersticial

- Edema e infiltrado de células inflamatorias.
 - Congestión vascular y hemorragia de la submucosa.
- Pérdida, en ocasiones total, del epitelio transicional y su sustitución por elementos inflamatorios, que se extienden a la muscular, serosa y tejido perivesical conduciendo a fibrosis de las capas.

Cistitis crónica retráctil

- Mucosa más edematosa que causa apilamiento del epitelio.
- Engrosamiento fibroso de la túnica propia, rigidez consecuente de la pared.

Cistitis rádica

- Hiperemia congestiva y edema difuso.
 - Infiltración de leucocitos en el intersticio.
- Lesión de vasos sanguíneos, se puede apreciar trombosis vascular.

Cistopatía glandular

El epitelio se torna mucosecretor, diferentes tipos de glándulas: intestinal, periuretral, uracal, adenomas nefrogénicos.

Cistopatía quística

Presencia de inclusiones mucosas en el epitelio vesical en forma de pequeños quistes esparcidos, con diámetro de 1 a 5 mm.

Cistopatía folicular

- Reacción inflamatoria crónica con acumulación de linfocitos en folículos dentro de la mucosa vesical y la pared subyacente.

Cistitis eosinofílica

Infiltración por eosinófilos de todas las capas de la vejiga.

Tipo de tratamiento

- Tratamiento médico.
- Tratamiento quirúrgico.

Fuentes

Cistopatías.

Cistopatías. Diagnóstico y tratamiento. Dra. Cuendias Abreu Beatriz . MINSAP, La Habana Cuba.

ARTICULO 5. Dermatomicosis.



Sinonimias

Tiña, pelada, favus, dermatofitosis, herpes.

La dermatomicosis es una enfermedad infecciosa y contagiosa que afecta la piel y pelos, caracterizada por la producción de zonas alopecias costrosas y que es producida varios tipos de hongos de patogenidad variable, que afecta a casi todas las especies animales y el hombre.

Contenido

- Sinonimias
- Historia y distribución geográfica
- Importancia socio económica
- Etiología
- Epizootiología
- Patogenia
- Curso clínico
- Lesiones anatomopatológicas
- Diagnóstico
- Medidas contraepizoóticas preventivas
- Medidas de recuperación
- Tratamiento

•Fuente

Historia y distribución geográfica

Las dermatomicosis comenzaron a aparecer en el siglo pasado como una entidad criptogámica de los pelos, la piel y el cuero cabelludo, designada como herpes circinado o Dermatofitia cutánea a las localizaciones en las regiones cutáneas no pilosas del cuerpo, siendo descubierta la etiología de estas lesiones a mediados del siglo pasado.

Ya en 1839 Remark observó filamentos de un hongo en el favus, mientras que Gruby en 1941 descubrió la mayoría de los parásitos de las tiñas. Así mismo Malmstein en 1845 dio el nombre de Trichophyton a los parásitos vegetales que invaden los pelos y producen Tiña tonsurante.

Las dermatomicosis son enfermedades reportadas en todo el mundo, aunque su frecuencia es variable, en dependencia de múltiples factores zootécnicos y climáticos. La enfermedad en Cuba ha sido reportada en todas las provincias, encontrándose principalmente en los bovinos, especialmente en los terneros. Afecta a todos los rebaños, independientemente del propósito productivo, estando más extendida en las unidades con grandes poblaciones de animales jóvenes, como las recrias y centros de desarrollo.

Se presenta con mayor incidencia en las unidades de peores condiciones higiénicas y en la época de seca y frío, aunque se presentan casos durante todo el año.

Importancia socio económica

Desde el punto de vista social la enfermedad constituye por sí sola una zoonosis, lo que se traduce en un riesgo profesional gastos en tratamientos en medidas de protección y en días de licencia en que los trabajadores no concurren al trabajo.

Los factores que contribuyen a diseminar la Tiña, propiciando la transmisión de la enfermedad de los animales al hombre son, entre otros, los siguientes:

1. Hábitos higiénicos inadecuados, por el personal que trabaja con los animales afectados.
2. Estado inmunológico deficiente.
3. Número de fuentes de infección y posibilidades de transmisión existentes en las unidades.
4. Distribución geográfica del hongo y el hospedero.
5. Intensidad de la infección en los animales.
6. Afinidad de los dermatofitos zoófilos para el hombre.

La existencia de varias formas indirectas de transmisión del animal al hombre.

Desde el punto de vista económico, aunque la enfermedad no causa la muerte de los animales, sí se producen pérdidas considerables, ya que los animales afectados disminuyen la conversión (retraso en el desarrollo), además de los decomisos o devaluaciones que sufren las pieles de dichos animales cuando son sacrificados. Por otra parte es necesario considerar los gastos en tratamientos, medidas de saneamiento y otros utilizados en la recuperación o prevención) de los rebaños (sanos) afectados.

Etiología

Como agentes etiológicos de esta enfermedad se han reportado los siguientes agentes:

Microsporum canis (perros, gatos y conejos)

Microsporum gypsum (perros, cerdos y conejos)

- *Microsporum audouini* (niños)
- *Microsporum nanum* (cerdo y hombre)
- *Microsporum distortum* (patógeno ocasional de perros, hombres y primates).

Trichophyton mentagrophytes (bovinos, cerdos, conejos, aves,

ovinos, caprinos, gatos, caballos y hombre.

- *Trichophyton equinum* (caballo, ocasionalmente en perros verrucosum (bovinos, ovinos y caprinos y de manera ocasional otras especies). *Trichophyton gallinae* (aves, especialmente gallinas, y rara vez al hombre).

- *Trichophyton tonsurans* (equinos y hombre).
 - *Trichophyton simii* (aves, perros y hombre).
 - *Trichophyton violaceum* (bovinos).
 - *Trichophyton crateriforme* (bovinos).
- Trichophyton faviforme* (bovinos).

La etiología de la dermatomicosis es muy variada, ya sea en agentes etiológicos productores de la misma como los animales susceptibles a ellos. Como se comprenderá existen enormes diferencias entre especies en cuanto a la patogenicidad, espectro de especies susceptibles a cada uno de ellos, tenacidad, y otras características del hábitat, los medios de nutrición y cultivo, etcétera, que hacen de los mismos un grupo de agentes de gran complejidad. En general, a estos hongos se les halla en el suelo y los vegetales, allí viven y se reproducen como cualquiera de las especies comunes, son saprofitos, no necesitan materia viva, su poder patógeno está en potencia, con facilidades extraordinarias de adaptación. El suelo y las plantas son el reservorio del hongo, allí están cumpliendo una etapa de su ciclo. La otra etapa de su evolución la lograrán cuando pasen al organismo animal o humano. Los animales que han enfermado de tiña, de acuerdo con pruebas de inmunidad, se mantienen inmunes por largo tiempo. Estudios del comportamiento de las inmunoglobulinas IgM e IgG en conejos inoculados con extractos de micelios de *T. mentagrophytes* demostraron que en la hemaglutinación pasiva la mayor actividad fue mayor potencialidad para la inducción a la formación de anticuerpos que otros. Por ejemplo el *T. mentagrophytes* en los animales da lugar a mayor formación de anticuerpos que agentes del mismo género en el humano.

De acuerdo con el criterio de los investigadores, los hongos, (por ejemplo, el *T. verrucosum*) tienen tendencia específica por la epidermis y tejidos queratinizados, con tropismo positivo para el estrato corneo, porción queratinizada del pelo y folículos pilosos.

La resistencia de los hongos depende de que forma sea sometida a las determinadas condiciones, ya que las esporas resisten mucho más que las formas vegetativas. Las esporas son capaces de conservar su vida durante muchos años incluso bajo condiciones ambientales desfavorables. Las escamas y costras desprendidas en los establos o pastos resultan infecciosas hasta 2 años después.

De las 80 000 especies de hongos descritas, solamente un centenar se consideran patógenas. Entre estas especies patógenas, el género *Trichophyton* del grupo dermatofitos, tiene la capacidad mayor de provocar la enfermedad en la mayoría de los animales.

Epizootiología

Se consideran susceptibles a la tiña toda las especies de mamíferos, aves e incluso reptiles. Debido al desarrollo, número y concentración de la masa ganadera bovina (especialmente los terneros), ovinos, porcinos, y aves en todo el mundo, y en particular en el país, es que se hace más evidente la enfermedad en estas especies. No obstante padecen la enfermedad los equinos, caprinos, conejos, perros, gatos, e incluso se han reportado ofidios afectados por distintos hongos.

La tiña es más frecuente en meses de frío, de poca humedad escasa precipitación pluvial. La estabulación en establos calientes, húmedos, sucios, con gruesas capas de estiércol favorece la infección. De igual forma el hacinamiento en explotaciones intensivas hace a los animales más receptivos.

El hecho de que se haya encontrado mayor incidencia en terneros que en otras categorías de edad pudiera deberse aquellos bovinos que enferman a edades tempranas alcanzan un prolongado nivel de inmunidad y a que con el aumento del grosor de la piel disminuye la receptividad al

hongo no se han hallado referencias que indiquen que el sexo y la raza sean influyentes en la susceptibilidad a la infección.

En el origen y propagación de la dermatomicosis influyen “muchos factores como son: la humedad, temperatura, lluvia, presiones y condiciones zoonohigiénicas como altas concentraciones de CO₂, SH₂ y amoníaco, modo de manejo, capacidad del establo, desequilibrio mineral (zinc), hipovitaminosis (A y E), etcétera, son factores los que favorecen las condiciones para la actuación queratolítica y proteolítica de las enzimas de los hongos, así como también la actuación del “estrés”, la resistencia inespecífica del animal y la alta susceptibilidad frente a los hongos.

La transmisión se efectúa fundamentalmente por contacto directo, además es frecuente que se transmita por medio del contacto de animales enfermos y sanos con los comederos y bebederos, en los cepos, paredes, horcones, etcétera los que se contaminan con los enfermos y posteriormente estos contaminan a los sanos. Indirectamente se transmiten con las costras y pelos que caen y se desecan, las que quedan adheridas a paredes, postes, así como también mediante vectores como los roedores perros y gatos, y según criterios no confirmados, algunos artrópodos (moscas domésticas, piojos y otros). La enfermedad tiene una presentación enzoótica y marcadamente estacional desapareciendo con el inicio de las lluvias del verano.

Patogenia

Las condiciones más favorables para la germinación, crecimiento y multiplicación de las esporas de dermatofitos, tienen lugar en el folículo piloso entre las dos vainas de la raíz del pelo.

Las esporas del hongo se protegen en las grietas de la piel y en los folículos pilosos. Después de germinar las hifas del hongo crecen por el interior del pelo (endotrix). Las esporas llegadas a las excoりaciones de la piel germinan y se desarrollan en la superficie cutánea por debajo de la capa de células queratinizadas, desde la cual pueden

alcanzar también los folículos pilosos introduciéndose en ellos. Según trabajos de inoculación experimental realizados con *Trichophyton verrucosum*, la patogenia de la enfermedad puede considerarse en cuatro fases:

1. Incubación.
2. Maduración.
3. Clímax.
4. regresión.

Curso clínico

El período de incubación y las manifestaciones clínicas están en dependencia del número de células viables del inóculo en el momento de la invasión, observándose los primeros signos clínicos de la infección entre 7 y 35 días post—infección experimental en bovinos agrupados en distintos grupos de edades y con distintos planos nutricionales.

En bovinos las lesiones se localizan en la cabeza y cuello, y en ocasiones en miembros anteriores y posteriores y la región escrotal. Dichas lesiones se presentan como placas de tendencia circular, de color blanco grisáceo, secas y bien delimitadas.

- En los terneros es común la costra peri ocular, peri bucal en las orejas. Estas lesiones dificultan la succión de leche o la aprensión de los alimentos y le producen escozor. La lesión produce un aspecto quebradizo en el pelo, seguido de la costra.
- En la descripción clínica de la dermatomicosis se plantea que primero surge un nódulo pequeño oculto entre los pelos que a simple vista resulta imposible de diagnosticar. Estos nódulos se cubren de escaras (exudado y células inflamatorias) y posteriormente se convierten en gruesas costras color grisáceo.
- En los equinos se presentan lesiones circulares de 20 — 30 mm de diámetro, extendiéndose desde la cara interna de las patas traseras y menudillo hasta la región escrotal, pasando a todas las regiones del cuerpo, excepto la cabeza, que es invadida posteriormente. En estas zonas pueden originarse lesiones eritematosas,

además pueden ser presa de infecciones bacterianas, lo que daría lugar a trastornos de mayor consideración.

- En los porcinos se han observado clínicamente lesiones cuya apariencia difiere de la de los animales de largo pelaje, no siendo típicas, ni representativas muchas veces.
 - En los caninos las lesiones se localizan en las superficies ventral del torax, cubiertas con escamas y rodeadas por estrechas bandas de pústulas. También se ha observado como lesiones típicas zonas escamosas bien delimitadas, circulares, de preferencia en la cabeza, pecho y abdomen, y menos frecuentemente en piernas y dorso.
 - En los felinos las lesiones son de tipo costrosas, de bordes redondeados y circunscritas y como síntomas característico, áreas depiladas en la cara.
 - En los conejos se produce pérdida de pelos y zonas de inflamación con costras y escamas sobre la piel. El *T. verrucosum* sólo produce inflamación al conejo. Las lesiones se localizan especialmente en la cabeza y orejas.
- En ovejas y cabras al comienzo de la infección se produce una pequeña zona enrojecida en los puntos de la infección, que permanece oculta entre los pelos, posteriormente en ellos se produce una escara que los cubre, la que más tarde se convierte en gruesas elevaciones furfúreas y costrosas de color grisáceo, hay prurito intenso; los pelos se tornan sin brillo y frágiles, y las costras son removibles, similares a la los bovinos.

Lesiones anatomopatológicas

La descripción macroscópica de las lesiones fueron expuestas en los síntomas.

En esta enfermedad se observa un exudado seroso masivo producto de la dilatación de capilares dérmicos, masas polimorfonucleares acompañadas de acantosis e hiperqueratosis en la dermis, posteriormente con formación de costras, el folículo piloso es similarmente infiltrado con formación de microabscesos, los capilares de la dermis son rodeados de masas de las mononucleares, siendo el pelo fragmentado rodeado de masas de artrosporas.

Se presenta hipertrofia de la epidermis que afecta a todas las capas, aunque principalmente al estrato córneo, afectando las porciones proximales de los folículos pilosos, apareciendo los pelos rodeados de escamas queratinizadas y hongos; estando los poros foliculares dilatados y cónicos, el epitelio de los folículos tiende a la hiperqueratosis y la de las áreas intertriginosas sobre las papilas dérmicas a la paraqueratosis, formándose microabscesos en las capas superficiales de la epidermis con folículos supurativa.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico se realiza de forma fácil en algunas especies, pero en todos los casos es necesario tener en cuenta el tipo de lesión, su localización, los antecedentes del caso etcétera.

El diagnóstico de laboratorio consiste en: primero se realiza examen directo, el que se realiza colocando material sospechoso entre dos cubreobjetos (o porta y cubre) con hidróxido de sodio y potasio ligeramente calentado, con lo que se pueden observar hifas y artrosporas. La otra forma de diagnóstico más empleada en laboratorio es la siembra para el aislamiento del agente, en medios selectivos para hongos.

El método de fluorescencia se emplea para hacer diagnóstico *M. canis*, ya que es el único zoofílico que fluoresce (ver amarillento). Es preciso realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos patológicos cutáneos como las forunculosis, las sarnas, los herpes de origen viral, etcétera. El herpes de etiología viral se diferencia por ser éste productor de una lesión lisa no pruriginosa. Las forunculosis bacterianas presentan el forunculo y zonas de inflamación, es circunscripto y supurante. Las sarnas son mucho más pruriginosas y en zonas determinadas la economía, sobre todo en partes de piel fina.

El diagnóstico epizootico se basa en los conocimientos que sobre la epizootica se

tengan, como son los datos sobre la incubación, propagación lenta, la morbilidad, la edad de los animales afectados, la estación del año, así como el resultado de las investigaciones realizadas en el laboratorio.

Medidas contraepizooticas preventivas

Es imposible una prevención de la dermatomicosis, y menos la erradicación usando solamente terapia y la desinfección, sin el constante control de los rebaños y separación de los afectados, además de las restantes medidas. La principal medida preventiva es la vacunación con la vacuna LTF-130 de fabricación soviética, la cual se aplica en los terneros acorde al siguiente esquema: Se administran 5ml de la vacuna por vía intramuscular a los terneros de 28-30 días de nacidos, la que se repite a los 12-15 días de la primera. En caso de comenzar el plan de vacunación en un rebaño por primera vez se vacunará toda la masa menor de un año, pero en este caso se administrarán 10 ó 15 ml de acuerdo al tamaño del animal.

El resto de las medidas preventivas son las mismas usadas en la recuperación (excepto la separación de los enfermos y su tratamiento).

Medidas de recuperación

La primera medida que debe aplicarse en un brote es la separación inmediata de los animales enfermos de los sanos e instaurar el tratamiento indicado al final. El personal que trabaja con los enfermos no debe tener contacto con los animales sanos.

Todo el rebaño debe ser objeto de una revisión diaria minuciosa por personal profesional para detectar nuevos enfermos. Es importante tener presente que las lesiones al principio son pequeñas y están ocultas entre el pelo, lo que a simple vista es difícil de observar. Se situarán cajuelas de desinfección (activadas) entrada de la unidad y en la entrada de cada nave.

Junto con las anteriores medidas se llevará a cabo una limpieza profunda acompañada de desinfecciones periódicas con hidróxido de sodio al 2 % en caliente o con formol al 3 %, haciendo énfasis en los comederos y bebederos, así como en paredes y horcones hasta la altura de los animales. Estas medidas deben complementarse con la incidencia de toda la basura y desperdicios que pueden existir en la unidad.

Finalmente, luego de un período de aproximadamente 60 días de haber desaparecido el último caso se procede a cerrar el foco, para lo que debe realizarse una inspección o evaluación epizootica del mismo y una desinfección final profunda con hidróxido de sodio al 2 % en caliente o formol al 3 %.

Tratamiento

Se utilizan en el mundo un gran número de medicamentos unos con acción local y otros con efectos sistémicos. La Griseofulvina se emplea en animales afectivos, en dosis de 10- 20 mg/kg de peso, e incluso dosis mayores, durante 3-4 semanas. Por vía oral, no se emplea en animales de objetivos económicos por resultar muy costosa y emplear mucho tiempo de tratamiento. La mayor parte de los medicamentos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad son de uso tópico, como por ejemplo: El Micocidín, producto a base de formol y que se emplea previo raspado de las lesiones, generalmente es necesario la repetición del tratamiento 3 ó más veces, con intervalos de 3 días entre una aplicación y la otra. Se emplean ácidos grasos como el ác. Undecilénico, Caprílico, Propiónico, etcétera, el Ácido acetyl salicílico, (2-10 %), aunque su efectividad no es muy elevada en los animales.

Fuente

BLOOD, C.D. HENDERSON, J.A and RADOSTITIS. Veterinary medicine. 6ta. Edicion USA, 1983.

Pedro Bofill Vázquez y otros. Aborto enzoótico de las ovejas. Manual de enfermedades infecciosas. Ediciones del ISCAH. La Habana, Cuba, 1988.

ARTICULO 6. Enfermedades genéticas



Contenido

- Enfermedades Genéticas
- Concepto
- Clasificación etiopatogénica
- Enfermedades Monogénicas
- Enfermedades dominantes autonómicas
- Penetrancia incompleta.
- Mutaciones frescas o nuevas.
- Enfermedades recesivas autonómicas
- Expresividad variable.
- Enfermedades ligadas al cromosoma X
- Herencia ligada al cromosoma Y (holándrica)
- Árbol genealógico
- Mutaciones dinámicas
- Disomía uniparental
- Mosaicismos
- Mosaicismo germinal.
- Mecanismos que interfieren la transmisión de mutaciones simples
- Impronta genómica

- Mosaicismo somático.
- Enfermedades mitocondriales
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Herencia Poligénica o multifactorial
- Semejanza entre parientes
- Herencia de umbral
- Malformaciones congénitas
- Malformaciones mayores
- Causa conocida
- Causa no conocida
- Malformaciones menores
- Etiología de las malformaciones congénitas
- Síndromes ambientales
- Fármacos
- Productos químicos
- Agentes físicos
- Factores intrauterinos
- Enfermedades maternas Infecciosas
- No infecciosas
- Dermatoglifos
- Patrones dermatoglíficos normales • Citogenética molecular
- Aberraciones cromosómicas

- Cuadro Clínico
- Diagnóstico citogenético
- Dermatoglifos
- Fuentes
- Enfermedades Genéticas

Concepto

Se considera enfermedad genética a toda desviación del estado de salud debida total o parcialmente a la constitución genética del individuo. Son por lo general graves, crónicas, multisistémicas, afectan la vida y la reproducción y están distribuidas por todo el mundo.

Clasificación etiopatogénica

De acuerdo con su etiopatogenia se dividen en tres categorías: 1. Enfermedades génicas o monogénicas: Se producen por defecto de un único gen, casi siempre tienen un patrón de herencia característico y el riesgo de recurrencia se establece con exactitud; la mutación puede estar presente en uno o ambos cromosomas del par y la causa del defecto es un único error importante en la información genética. 2. Enfermedades cromosómicas: Son producidas por cambios en la cantidad o estructura de los cromosomas que alteran el equilibrio del genoma, debido al confuso desarrollo de segmentos cromosómicos o cromosomas completos; generalmente no son hereditarias, por lo que tienen un bajo riesgo de recurrencia. 3. Enfermedades multifactoriales: Están determinadas por una combinación de factores genéticos y ambientales; se acumulan en familias pero no tienen un patrón de herencia definido y existe predisposición genética familiar. La mayoría de las malformaciones congénitas aisladas y otras entidades crónicas no transmisibles tienen este origen. Cada una de estas categorías de enfermedades presenta problemas diferentes en relación con su causa, prevención, diagnóstico, asesora-

miento genético y tratamiento. En el cuadro 3.1 se expone la frecuencia de cada una de ellas.

Enfermedades	Tasa por 1000 concepciones
Monogénicas	3,6
Autosómicas	
Dominantes	1,4
Recesivas	1,7
Ligadas al sexo	0,5
Cromosómicas	1,8
Multifactoriales	46,4
Origen desconocido	1,2
Total	53,0



La genética clínica es la ciencia que se ocupa de las enfermedades genéticas, su causa, manifestaciones clínicas, diagnóstico, evolución, pronóstico y tratamiento preventivo y curativo en lo posible. En Cuba, las malformaciones congénitas representan la segunda causa de muerte en los niños menores de 1 año y en los de 1 a 4 años, así como la tercera causa de

muerte en edades de 5 a 14 años. Se debe subrayar que estos datos se refieren solamente a las malformaciones congénitas que no corresponden a la totalidad de las enfermedades genéticas. Los grandes adelantos científicos de las últimas décadas, han conducido al desarrollo de nuevas técnicas citogenéticas, bioquímicas e inmunológicas mediante las que se ha llegado al diagnóstico de enfermedades

un solo gen para anormales, que trae por consecuencia alteraciones fenotípicas que comprometen la salud del sujeto afectado. Esta enfermedad se puede deber a 3 causas:

- La acción de un gen mutante anormal, como en el caso de las enfermedades monogénicas o de herencia mendeliana.
 - El efecto aditivo de mucho genes no dominantes ni recesivos, combinados con el factores ambientales, como ocurre con la herencia poligénica o multifactorial
- Una aberración cromosómica numérica o estructural (cromosomopatía)

Enfermedades Monogénicas

Las enfermedades monogénicas pueden ser de la herencia dominante autosómica, recesiva autosómica, así como de herencia ligada al cromosoma x, recesiva y dominante. Mc Kusick describe en su catálogo de enfermedades hereditarias más de 15 550 enfermedades que se transmiten siguiendo un patrón de herencia mendeliana. La gran mayoría de estas son autosómicas dominantes, seguidas de las autosómicas recesivas y en menor numero, ligadas al cromosoma X. Algunas enfermedades y rasgos se transmiten a través del cromosoma Y (herencia holándrica) y en un número cada vez más creciente, se describen enfermedades cuya herencia es mitocondrial

Enfermedades dominantes autonómicas

La causa de estas enfermedades es un solo gen autosómico mutante, situado en uno de los cromosomas producir la enfermedad, o expresado de otra manera, el heterocigoto es el enfermo Las características de este tipo de herencia son las siguientes:

- El paciente siempre tiene uno de los padres enfermos (transmisión de padre a hijo).
- El matrimonio más frecuente es el de un heterocigoto con un sujeto normal.
- La proporción de hijos enfermos y sanos es de 1:1 (50 %) para ambos sexos.

Los sujetos no afectados en una familia no transmiten la enfermedad.

La enfermedad genética resulta del efecto de un de un par. Este gen anormal proviene de la madre o del gen (genes) o partes de un cromosoma (cromosomas) padre afectado. Basta la acción de Entre las enfermedades dominantes autonómicas se hallan acondroplasia (Fig.27.1), disostosis cleidocraneal, síndrome de Marfán, síndrome de Gardner, neurofibromatosis, síndrome de Treacher Collins (también de Franceschetti), síndrome de Waardenburg, esclerosis tuberosa, etc. El síndrome de Waardenburg se caracteriza por heterocromía del iris un mechón de cabello blanco y sordera, frecuentemente severa y bilateral.. La presencia de un mechón de cabello blanco sin otra manifestación anormal en el fenotipo se denomina piebaldismo. Es necesario señalar algunos fenómenos peculiares del modo de herencia dominante autosómica como son: la penetrancia incompleta, la expresividad variable y las mutaciones frescas.

Penetrancia incompleta.

Se dice que un gen dominante autosómico tiene penetrancia incompleta cuando el sujeto que lo posee no presenta el rasgo determinado por el gen. Un ejemplo en nuestro medio es una malformación de la mano, la polidactilia postaxial tipo B. Esta consiste en un esbozo de dedo supernumerario situado en el borde externo del quinto dedo más menudo a la altura de la primera falange. El tipo de herencia de este defecto es dominante autosómico, pero puede ocurrir que un abuelo lo tiene, el padre no lo presenta y, sin embargo, su hijo está afectado, debido a la penetrancia incompleta. Otra variedad más rara es la polidactilia preaxial.

Mutaciones frescas o nuevas.

En ocasiones, en una familia sin antecedentes de afección hereditaria, nace un niño con una enfermedad dominante autosómica. Se dice entonces que en una célula germinal de uno de los padres se ha producido una mutación espontánea o fresca, causante de la enfermedad en cuestión. Ejemplos de mutaciones frescas son la acondroplasia y la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen.

Enfermedades recesivas autonómicas

Las enfermedades recesivas autosómicas son producidas por un par

de alelos recesivos. El enfermo es homocigoto y el matrimonio más frecuente en la práctica es de 2 individuos heterocigotos, portadores de una sola dosis del gen y con fenotipo normal. Las características de este tipo de herencia son:

- Raras y se presentan más a menudo, cuando hay consanguinidad.
- Los individuos afectados son de una misma generación. El patrón de herencia es horizontal, mientras que en las enfermedades dominantes autosómicas es vertical.
- Se afectan ambos sexos.

Los hijos de un matrimonio de 2 portadores de un gen recesivo se distribuyen, en la proporción siguiente: 1/4 sanos, 1/2 portadores y 1/4 enfermos. Los sanos y los portadores tienen un fenotipo normal.

Los errores congénitos del metabolismo tienen, por lo general, un modo de herencia recesivo. Algunos ejemplos de enfermedades autonómicas recesivas son el albinismo, la fenilcetonuria la fibrosis quística del páncreas y la mucopolisacaridosis tipo 1, o síndrome de Hurler (MPSI), la Porfiria eritropoyética congénita y el síndrome de Esmith Lemli Opitz.

Expresividad variable.

Se refiere a la severidad del rasgo determinado por el gen anormal en las personas afectadas. Puede ser más grave en unas y más benigna en otras. Otra malformación de los dedos, la sindactilia, constituye un ejemplo típico. Cuando su modo de herencia es dominante autosómico puede ocurrir en una sola mano, pero a veces se manifiesta en ambas y puede presentarse, además, en uno o en ambos pies.

Ejemplos de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son la hemofilia A, la displasia ectodérmica hipohidróica y la distrofia muscular de Duchenne. Se ha descrito una alteración del cromosoma X, llamada fragilidad del X, donde hay un sitio frágil en el extremo distal del brazo largo de este (fra Xq28), que clínicamente da lugar a retraso mental marcado y macroorquidismo lenguaje peculiar y con frecuencia, comportamiento autista (síndrome de Martín Bell). Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son muy poco fre-

cuentas. Las ocasiona la presencia de un gen dominante situado en el X. Varones y hembras enferman.

Los hombres enfermos casados con mujeres normales transmiten el carácter a todas sus hijas, pero nunca a sus hijos varones. Las hembras enfermas casadas con hombres normales tendrán el 50 % de sus hijas enfermas y, también, el 50 % de sus hijos. Hay predominio de mujeres enfermas. Ejemplos de enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son el raquitismo resistente a la vitamina D y el síndrome de incontinencia pigmentaria.

Enfermedades ligadas al cromosoma X

Estas enfermedades pueden heredarse: ligadas al cromosoma X de modo recesivo y ligadas al X de modo dominante. En ambos casos, el gen anormal se sitúa en uno de los 2 cromosomas X si se trata de una mujer y en el único X en el caso de un varón. Las características de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son:

- El tener una mayor frecuencia que las dominantes ligadas al cromosoma X.
- Los hombres son los enfermos y las mujeres las portadoras.
- El matrimonio más frecuente es el de una portadora y un hombre normal.
- Los hijos varones de este matrimonio tienen una probabilidad del 50 % de ser afectados.
- Las hijas tienen una probabilidad del 50 % de ser portadoras.

Los varones enfermos no transmiten la enfermedad a sus hijos varones, pero sí a sus hijas, que serán portadoras.

Herencia ligada al cromosoma Y (holándrica)

Se han descrito enfermedades ligadas al cromosoma Y, debido a mutaciones (alrededor de 27) de los genes localizados en este, con excepción de la región distal de los brazos cortos denominada pseudoautosómica, cuyos genes se transmiten como en la herencia autosómica. El ejemplo clásico de este tipo de herencia es la oreja “velluda” que se transmite del padre a su hijo varón. Algunos ejemplos de mutaciones

ligadas al cromosoma Y son el gonadoblastoma, el gen SRY (determinante del sexo), el factor determinante testicular (TDF) y otros.

Árbol genealógico

El modelo de estudio de las enfermedades monogénicas lo constituye el árbol genealógico. Esto consiste en representar gráficamente la manifestación de un carácter o rasgo propio de la enfermedad de una familia a través de varias generaciones. Siempre en el matrimonio se pone el varón a la izquierda y la hembra a la derecha. Se numera con números arábigos cada sujeto en cada generación de izquierda a derecha. A la izquierda del árbol se emplean números romanos para las generaciones, empezando por la más distal en el cuadro. Por lo menos deben ser analizadas 3 generaciones. Resulta lógico que surjan dudas cuando se trata de definir el tipo de herencia al enfrentarse a hechos como puede ser: la influencia del sexo en el padecimiento de alguna enfermedad genética, la aparición de una enfermedad reconocida como autosómica dominante en la descendencia de progenitores sanos debido a una nueva mutación (de novo), los aspectos relacionados con la penetrancia reducida, la expresividad de un gen mutado, la pleiotropia o manifestaciones clínicas que provoca este gen mutado en diferentes órganos o sistemas, la heterogeneidad genética causada por mutaciones de genes localizados en cromosomas diferentes o en diferentes sitios de un mismo gen, así como la letalidad que ocurre en un sexo específico cuando la mutación se encuentra en doble dosis, como sucede en algunas enfermedades que padece la hembra y son letales en el varón, y los efectos provocados por la inactivación del cromosoma X que pueden dar lugar a la aparición de signos clínicos más o menos severos de algunas enfermedades en la hembra, entre otros.

Pueden desde no aparecer hasta ser extremadamente graves, en dependencia de que la misma haya sido heredada por vía materna o por vía paterna. Por ejemplo, una misma delección en el brazo largo del cromosoma 15 (q11-q13) puede dar lugar, en virtud de este mecanismo, al síndrome de Prader-Willi, cuando la transmisión es por vía del padre o al de Angelmann (“happy puppet”) si la transmisión es

materna.

Mutaciones dinámicas

El genoma humano está lleno de secuencias repetidas. Cuando el número de repeticiones está por encima del habitual, se originan enfermedades, cuya gravedad esta en relación con el mayor o menor tamaño de las repeticiones que se produzcan en un gen. Cuando un individuo no tiene el número de repeticiones necesarias para que se exprese la enfermedad en él, estamos en presencia de una penetrancia reducida. Según el número de repeticiones, así será la variabilidad clínica o expresividad variable y a mayor tamaño de estas, mayor es la gravedad de la enfermedad. El “crecimiento” de un gen ocurre por etapas iniciándose con un primer crecimiento que da lugar a un estado subclínico o de premutación.

Cuando este crecimiento continúa, se alcanza la mutación completa, en cuyo caso se expresa clínicamente la enfermedad. El síndrome de frágil X es un ejemplo de lo descrito. En el genoma del ser humano existen segmentos inestables de ADN que pueden migrar a diferentes partes del genoma e insertarse en cualquier lugar del mismo, que reciben el nombre de transposones o elementos transponibles, que se ubican en los intrones e intervienen en la reparación del ADN.

Disomía uniparental

En algunas enfermedades como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (Fig. 27.14) y la fibrosis quística puede ocurrir que la pareja de cromosomas en el descendiente provenga de un mismo progenitor. Probablemente, el mecanismo que mejor explica este hecho es la no disyunción, en virtud de la cual inicialmente se incorporan a la célula 3 cromosomas, posteriormente se pierde el cromosoma extra y permanece en esta el par de cromosomas provenientes del mismo progenitor. -

Mosaicismos

Estos pueden ser germinales y somáticos.

Mosaicismo germinal.

En las células germinales del progenitor pueden aparecer mutaciones que dan lugar

Mecanismos que interfieren la transmisión de mutaciones simples

Impronta genómica

La impronta genómica (“genomic imprinting”) es el efecto que tiene en el hijo el aporte cromosómico del padre o de la madre. Existen enfermedades que muestran grandes variaciones en cuanto a su expresión clínica, que aprecia macroglosia y hernia umbilical. a gametos que contienen la misma en determinada proporción generacional. Esto se sospecha, cuando de progenitores sanos, nace más de un hijo afectado de un carácter dominante, supuestamente causado por una mutación fresca, dando la impresión de un patrón de herencia recesivo. Los estudios moleculares permiten demostrar en estos casos, las mutaciones responsables. En algunas enfermedades, como la acondroplasia y en algunos casos de neurofibromatosis se ha demostrado el mosaicismo germinal.

Mosaicismo somático.

Cuando las mutaciones ocurren en algunos clones celulares durante la etapa prenatal, pueden dar lugar a asimetría corporal hemihipertrofia de un miembro o hemicuerpo). Cuando esta situación ocurre después del nacimiento, pueden ser causa de tumores.

Enfermedades mitocondriales

Ciertas enfermedades tienen su origen en las mutaciones que ocurren en el ADN de las mitocondrias, presentes en gran número en el citoplasma del óvulo, por lo que se transmiten por vía materna, ya que las mitocondrias del hombre no intervienen en la fecundación. Hasta el presente se conoce de la existencia de más de 60 mutaciones mitocondriales.

Estas enfermedades, reportadas por primera vez en 1962, son un grupo muy heterogéneo de enfermedades causadas por disfunción de la cadena respiratoria debida a mutaciones en el ADN nuclear o en el ADN mitocondrial, cuya prevalencia es aproximadamente 1 de cada 8

500 individuos. Afectan comúnmente el sistema nervioso central, el músculo esquelético, el corazón, los riñones, el hígado y las glándulas endocrinas. Algunos hechos clínicos que se observan en estas enfermedades son: ptosis palpebral, nistagmo, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, miopatía proximal, distonías, intolerancia a los ejercicios físicos, miocardiopatía, sordera, encefalopatía fluctuante, atrofia óptica, diabetes mellitus y deterioro intelectual.

También son características de estas las diferentes edades de comienzo y grados de severidad, así como la penetrancia incompleta y el fenómeno de anticipación. Actualmente se conoce que en estas enfermedades con defectos en la cadena respiratoria, la cardiomiopatía es más común, atípica y severa de lo que se suponía. Aunque el inicio de estas enfermedades es frecuentemente tardío, la aparición de la cardiomiopatía Fig. 27.14. Síndrome de Beckwith-Wiedemann, donde se ocurre en la edad pediátrica, por lo que recomienda el tratamiento rápido y agresivo de esta, para prolongar la supervivencia del paciente.

El estudio imagenológico del sistema nervioso central puede mostrar un amplio espectro de anomalías, entre estas, atrofia cerebelar y cortical, lesiones de los ganglios basales, agenesia del cuerpo calloso y anomalías de la sustancia blanca. Debe valorarse la posibilidad de una enfermedad mitocondrial en pacientes con diagnóstico no precisado, que presenten retardo en el desarrollo psicomotor, convulsiones e hipotonía. En algunos estudios en niños, se reporta la presencia de mutaciones puntuales y deleciones o duplicaciones del ADN mitocondrial en un porcentaje bajo, por lo que se sospecha que la causa mayor de estos defectos en la edad pediátrica se deba a mutaciones en los genes nucleares. Esto hace suponer que existen diferencias clínicas en los pacientes con citopatías mitocondriales debidas a una mutación en el ADN mitocondrial o en el nuclear. Algunos ejemplos de estas enfermedades mitocondriales son la neuropatía óptica de Leber, la encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica (MELAS), la epilepsia mioclónica con fibras rojas rajadas (MERRF) y el síndrome de Kerns-Sayre entre otras.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de estas enfermedades resultan útiles la determinación de lactato y piruvato en san gre que pueden o no estar elevados, la glicemia, el electrocardiograma y el ecocardiograma, la TAC de cráneo y la RMN, la electromiografía, la biopsia de músculo, buscando fibras rojas rajadas y el estudio ultraestructural de las mitocondrias, buscando anomalías en estas, así como el estudio histoquímica enzimática en el que puede hallarse defectos en la actividad de la citocromo oxidasa El asesoramiento genético resulta difícil en estos casos y puede ir desde un bajo riesgo hasta el 25 % de riesgo de recurrencia en cada embarazo.

Tratamiento

En la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo para estas enfermedades. Algunas medidas paliativas son el aporte de vitaminas, especialmente la riboflavina y la suplementación con ubiquinona, además del tratamiento sintomático relacionado con los signos clínicos que presente el enfermo. El futuro en el tratamiento de estas enfermedades será la terapia génica.

Herencia Poligénica o multifactorial

Los caracteres cuantitativos, por ejemplo, la talla, la tensión arterial; el cociente de inteligencia, etc., tienen un modo de herencia llamado poligénico. El carácter cuantitativo es el resultado del efecto aditivo de muchos genes situados en lugares distintos de cromosomas diferentes. Estos genes, no son dominantes ni recesivos. Si se representa gráficamente la distribución de las tallas de individuos de una población, se obtiene una curva de distribución normal, pero la variabilidad del carácter es continua y depende tanto del genotipo como de la acción de factores ambientales. La talla, por ejemplo, está influenciada por la nutrición y la altura parental, entre otros factores; a esta combinación de la acción de polígenos con determinadas condiciones ambientales se le llama herencia multifactorial. Es posible calcular la varianza fenotípica y la genotípica, y hallar el componente de la acción del medio ambiente.

Semejanza entre parientes

La semejanza entre parientes se mide por el coeficiente de correlación cuando el carácter que se estudia es multifactorial, como la talla El coefi-

ciente de correlación, es igual a 0,50 para padres e hijos, así como para hermanos y hermanas. Recordemos que el padre da a su hijo la mitad de los genes al igual que la madre. El coeficiente de correlación es 0,25 para tíos, sobrinos, abuelo y nieto; y para el matrimonio (esposo y esposa) resulta nulo si no hay consanguinidad. El número total de crestas digitales tiene un modo de herencia poligénica y los coeficientes de correlación entre padre e hijo y entre hermanos dan efectivamente las cifras de 0,50.

Herencia de umbral

.A veces, hay caracteres cuantitativos que no tienen una distribución normal y, sin embargo, son considerados multifactoriales, como por ejemplo, el número de los dientes. Se admite en estos casos que hay una variable continua inaparente, que depende también de las interacciones de factores genéticos y ambientales. Cuando esta variable llega a un umbral determinado se presenta un nuevo carácter, tal es el caso del diente supernumerario. El umbral hace que sea posible separar en 2 grupos la población en estudio: los individuos que se colocan a la izquierda y los que se sitúan a la derecha del umbral. Si se estudia la distribución para un carácter dado, que tiene un modo de herencia con umbral, se evidencia que los parientes del sujeto con tal carácter, se sitúan a la derecha del umbral. La media para el carácter es más alta entre los parientes.

Los parientes de primer grado tienen más sujetos enfermos que la población normal; este fenómeno representa la predisposición a padecer una enfermedad determinada. Aquellos individuos que se sitúan a la derecha del umbral son los enfermos. Determinar la herencia multifactorial con umbral es bastante difícil. Algunos puntos que se deben tener en cuenta para un criterio adecuado son los siguientes:

- Conocer la frecuencia de la afección en la población.
- La frecuencia va disminuyendo a medida que el grado de parentesco es más bajo.

El riesgo de recurrencia es más elevado mientras mayor gravedad tenga la enfermedad.

El riesgo aumenta con el número de afectados en la familia. Las enfermedades poligénicas con umbral comprenden muchas malformaciones congénitas frecuentes en cualquier población, como son el labio hendido y la luxación congénita de la cadera, entre otras.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales presentes al nacer, ocasionadas por un trastorno del desarrollo prenatal durante la morfogénesis. Se han clasificado por su frecuencia, por su severidad, el tiempo de gestación en que se producen, el sistema o aparato que afectan, etc. Además, para facilitar su estudio se dividen en mayores o menores. La interpretación y el diagnóstico correcto de una malformación requiere la aclaración de algunos términos que a continuación se describen. Malformación. Es todo defecto primario estructural que se debe a un error en la morfogénesis. Por ejemplo, labio hundido. Deformación. Es una alteración en la forma de una parte del cuerpo que estuvo normalmente constituida en su inicio. Por ejemplo tortícolis congénita, pie varo equino.

Disrupción. Es la destrucción de una parte del cuerpo que estuvo normalmente formada en su inicio, como ocurre en las bandas amnióticas. Secuencia. Esta anomalía ocurre en la morfogénesis temprana, y desencadena otros cambios estructurales que se derivan del defecto primario. Por ejemplo, secuencia de Pierre Robin en este caso, una anomalía primaria da lugar a anomalías secundarias, que, como en una cascada, resultan en un patrón de anomalías múltiples en la morfogénesis tardía. Las secuencias pueden ser malformativas, deformativas y disruptivas. Síndrome malformativo.

Se define como un patrón de malformaciones que supuestamente tienen una misma causa y que no son consecuencia de un defecto único en la morfogénesis. Por ejemplo, los síndromes de Down, Treacher Collins, síndrome de Brachmann-de Lange y otros. Asociación. En algunos pacientes se observa la presencia de dos o más malformaciones que no se consideran síndromes ni secuencias, pero que se asocian con cierta frecuencia. Por ejemplo, la asociación VATER, que está in-

tegrada por anomalías vertebrales, cardíacas, atresia anal, fístula traqueoesofágica con atresia del esófago, displasia radial, anomalía renal y arteria umbilical única. Otra asociación es la MURCS, constituida por aplasia mülleriana, defectos renales y vertebrales de localización cervicodorsal menores. De acuerdo con su severidad, las malformaciones se clasifican en mayores y menores.

Malformaciones mayores

Una malformación mayor es aquella que representa un peligro para la vida del paciente, requiere tratamiento quirúrgico o estético y en el peor de los casos, puede causarle la muerte. Estas malformaciones pueden tener un modo de herencia poligénica o multifactorial, y en ocasiones se recoge el antecedente de un defecto similar en algún miembro de la familia.

Los parientes de primer grado tienen más sujetos enfermos que la población normal; este fenómeno representa la predisposición a padecer una enfermedad determinada. Aquellos individuos que se sitúan a la derecha del umbral son los enfermos. Determinar la herencia multifactorial con umbral es bastante difícil. Algunos puntos que se deben tener en cuenta para un criterio adecuado son los siguientes:

- Conocer la frecuencia de la afección en la población.
- La frecuencia va disminuyendo a medida que el grado de parentesco es más bajo.

El riesgo de recurrencia es más elevado mientras mayor gravedad tenga la enfermedad.

El riesgo aumenta con el número de afectados en la familia. Las enfermedades poligénicas con umbral comprenden muchas malformaciones congénitas frecuentes en cualquier población, como son el labio hendido y la luxación congénita de la cadera, entre otras.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales presentes al nacer, ocasionadas por un trastorno del desarrollo prenatal durante la morfogénesis. Se han clasificado por su frecuencia, por su severidad, el tiempo de gestación en que se producen, el sistema o aparato que afectan, etc. Además, para facilitar su estudio se dividen en mayo-

res o menores. La interpretación y el diagnóstico correcto de una malformación requiere la aclaración de algunos términos que a continuación se describen. Malformación. Es todo defecto primario estructural que se debe a un error en la morfogénesis. Por ejemplo, labio hundido. Deformación. Es una alteración en la forma de una parte del cuerpo que estuvo normalmente constituida en su inicio. Por ejemplo tortícolis congénita, pie varo equino.

Disrupción. Es la destrucción de una parte del cuerpo que estuvo normalmente formada en su inicio, como ocurre en las bandas amnióticas Secuencia. Esta anomalía ocurre en la morfogénesis temprana, y desencadena otros cambios estructurales que se derivan del defecto primario. Por ejemplo, secuencia de Pierre Robin en este caso, una anomalía primaria da lugar a anomalías secundarias, que, como en una cascada, resultan en un patrón de anomalías múltiples en la morfogénesis tardía. Las secuencias pueden ser malformativas, deformativas y disruptivas. Síndrome malformativo.

Se define como un patrón de malformaciones que supuestamente tienen una misma causa y que no son consecuencia de un defecto único en la morfogénesis. Por ejemplo, los síndrome de Down, Treacher Collins, síndrome de Brachmann-de Lange y otros. Asociación. En algunos pacientes se observa la presencia de dos o más malformaciones que no se consideran síndromes ni secuencias, pero que se asocian con cierta frecuencia. Por ejemplo, la asociación VATER, que está integrada por anomalías vertebrales, cardíacas, atresia anal, fístula traqueoesofágica con atresia del esófago, displasia radial, anomalía renal y arteria umbilical única. Otra asociación es la MURCS, constituida por aplasia mülleriana, defectos renales y vertebrales de localización cervicodorsal menores. De acuerdo con su severidad, las malformaciones se clasifican en mayores y menores.

Malformaciones mayores

Una malformación mayor es aquella que representa un peligro para la vida del paciente, requiere tratamiento quirúrgico o estético y en el peor de los casos, puede causarle la muerte. Estas malformaciones pueden tener un modo de herencia poligénica o multifactorial, y en ocasiones se recoge el antecedente de un defecto similar en algún

miembro de la familia.

En un estudio de 40 233 recién nacidos angolanos consecutivos, los pezones supernumerarios fueron encontrados en 5,8 de cada 100 niños. La fístula preauricular, se presenta también con mayor frecuencia en la raza negra, al igual que y los pezones supernumerarios. Las áreas del cuerpo que más comúnmente se ven afectadas por las malformaciones menores como consecuencia de la complejidad de su desarrollo embrionario, son las orejas, la cara, las manos y los pies. Al estudiar las malformaciones, se debe considerar que un defecto menor puede ser común en una familia en particular. Un ejemplo ilustrativo de la importancia de las malformaciones menores, lo constituye el diagnóstico precoz de la enfermedad de Von Recklinghausen en el recién nacido mediante la presencia de manchas de color café con leche en la piel, al nacer o pocos días después. La neurofibromatosis de Von Recklinghausen es una enfermedad monogénica, autosómica dominante, en la que el 50 % de la descendencia puede estar afectada. Además de las manchas, pueden aparecer neurofibromas en el trayecto de los nervios periféricos y con menor frecuencia, tumores en los nervios craneales (Ej. óptico y auditivo) o en otros órganos. El diagnóstico precoz permite orientar a los padres sobre la evolución de la enfermedad y sus complicaciones, e informarles del riesgo de recurrencia en nuevos embarazos. La incidencia de esta enfermedad en una serie de 12 035 nacidos vivos cubanos de forma consecutiva fue de 0,66 por 1 000 nacidos vivos, algo más alta que la reportada en otros países. La presencia de dos o más malformaciones menores en un niño sugiere que puede tener otras anomalías más graves en la morfogénesis no detectadas al nacimiento, que pueden ser cardíacas, renales, óseas, etc.

Variantes normales. En la población se manifiestan algunos defectos menores con una frecuencia por encima del 4 %. Estos defectos son variantes o variaciones normales y no se deben considerar malformaciones. Los diferentes grupos étnicos tienen características propias y entre estas, sus variantes normales. En una serie de 9 183 cubanos, nacidos vivos consecutivos examinados, las variantes normales encontradas fueron el defecto de enrollamiento del hélix auricular, la cli-

nodactilia del quinto dedo del pie, la mancha mongólica sacra, la diastasis de los rectos anteriores del abdomen, la hernia umbilical, el angioma plano palpebral y la sindactilia membranosa ligera entre el segundo y tercer artejos. Los pediatras deben entrenarse en la búsqueda de malformaciones. El examen físico del niño debe ser detallado, minucioso, sin escatimar tiempo, de modo que sea realmente útil y permita encontrar estos defectos pequeños que son de gran utilidad para el diagnóstico de síndromes complejos.

Etiología de las malformaciones congénitas

Las causas de las malformaciones congénitas son: genéticas, ambientales y mixtas, no obstante, la causa de un gran número de estas aún se desconoce. Las de origen genético se deben por lo general a:

- Herencia monogénica, (dominante autosómica, recesiva autosómica, ligada al X recesiva y ligada al Y (holándrica).
- Herencia multifactorial (sin umbral o con umbral).

Cromosomopatías numéricas y estructurales.

Las malformaciones por causas ambientales se deben fundamentalmente a:

- Factores teratógenos como radiaciones, anoxia, infecciones virales, medicamentos y drogas
- Factores intrauterinos como las bandas amnióticas y oligohidramnios.

Enfermedades de la madre como diabetes mellitus y epilepsia.

Las malformaciones congénitas de causa mixta están determinadas por factores ambientales y genéticos combinados. Algunos ejemplos de estos son: Cardíacas: comunicación interventricular (CIV) e interauricular (CIA), persistencia del conducto arterioso (PCA). Sistema nervioso: anencefalia, espina bífida, encefalocele, mielomeningocele. Genitourinario: hipospadias, agenesia renal Otras: luxación congénita de caderas, labio y/o paladar hendido, pies zambos y estenosis hipertrófica del píloro. En el 40 % de las malformaciones congénitas la causa es desconocida., aunque se supone que los avances en el campo de la genética molecular permitirán en un futuro próximo reducir esta cifra.

Síndromes ambientales

Numerosos agentes son capaces de afectar al embrión y al feto durante su crecimiento dando lugar a anomalías congénitas. Ejemplos de esto son algunos fármacos, productos químicos, enfermedades maternas infecciosas y no infecciosas y agentes físicos, que se mencionan a continuación.

Fármacos

Se conocen los efectos nocivos que tienen sobre el embrión y el feto algunos fármacos suministrados a la madre durante el embarazo. Los efectos teratogénicos potenciales de estos, dependen de la dosis, el momento de la gestación en que se suministren y la susceptibilidad materna y fetal a dichos fármacos. Están comprobados los efectos que causan algunos fármacos que interfieren el crecimiento y desarrollo normal del producto de la gestación y que dan lugar a anomalías congénitas. Algunos ejemplos son: Talidomida: focomelia (amelia en casos severos), anomalías de los ojos, de las orejas, de los riñones y del aparato digestivo Retinoides: microtia, hidrocefalia y anomalías oculares.

- Fenitoína: paladar hendido, malformaciones cardíacas e hipoplasia de dedos.
 - Cloroquina: coriorretinitis y sordera.
 - Litio: malformaciones cardíacas.
 - Tetraciclina: hipoplasia del esmalte dentario.
- Warfarina: hipoplasia nasal, huesos con epífisis punteadas

Alcohol: microcefalia, retraso mental y motor, microftalmia, malformaciones cardíacas. La severidad del cuadro depende de la dosis y frecuencia de la ingestión de alcohol por la gestante. Ácido valproico: defectos del cierre del tubo neural, dismorfia facial. Además de estos, son agentes teratógenos demostrados: la aminopterina, los yoduros, la progesterona, el propiltiouracilo y los estrógenos, entre otros.

Productos químicos

Algunos productos químicos, como los organomercuriales, que están presentes en algunos desechos industriales, los gases paralizantes nerviosos u otros agentes químicos, como la dioxina (agente naranja) utilizados en la guerra, pueden afectar el producto de la gestación, y dan lugar a anomalías congénitas.

Agentes físicos

Algunos agentes físicos, como las radiaciones ionizantes, recibidas por la gestante en los primeros estadios del embarazo, pueden ser causa de malformaciones fetales. La dosis de las radiaciones, el sitio de aplicación y tiempo de duración de las mismas, están en relación directa con la aparición de los efectos indeseables en el feto. De igual modo, la hipertermia, con cifras altas y mantenidas de temperatura corporal en la madre al inicio del embarazo, es capaz de provocar microcefalia y defectos oculares, entre otras anomalías. Debe proscribirse el uso de baños calientes y sauna en la embarazada, especialmente durante el primer trimestre de la gestación.

Reconocer el papel que desempeñan los factores ambientales en la morfogénesis embrionaria y fetal permite la prevención de sus efectos indeseables en la descendencia.

Factores intrauterinos

Uno de los factores intrauterinos capaces de dar lugar a malformaciones múltiples es la disminución del volumen del líquido amniótico dentro de la cavidad uterina. El feto durante su crecimiento y desarrollo efectúa movimientos activos cambiando su posición gracias al medio líquido que lo circunda, uno de cuyos constituyentes es la orina fetal. En el caso de una agenesia renal este componente del líquido amniótico está ausente (oligoamnios). Esto provoca una compresión fetal mecánica, y da lugar a una facies característica (de Potter) dada por desviación antimongoloidea marcada de las hendiduras palpebrales, micrognatia, malformaciones de las orejas, que son grandes, con hélices poco enrollados y de implantación muy baja, hipoplasia pulmonar, defectos de posición de miembros, como el pie varo equino y otras anomalías secundarias a la compresión uterina, todas estas debidas a la disminución del volumen de líquido am-

niótico. Esto se conoce como secuencia de oligohidramnios. La aparición de bandas o bridas amnióticas secundarias a rupturas tempranas del amnios durante la gestación, puede dar lugar a anomalías de los miembros, de la columna vertebral u otras estructuras, secundarias a hemorragias y destrucciones de tejidos (disrupción) inicialmente normales que sufrieron modificaciones a causa de una irrigación sanguínea deficiente o ausente, cuyo resultado puede ser oligodactilia, sindactilia, surcos de constricción, hoyuelos y amputaciones intraútero. Estas anomalías integran la secuencia de ruptura precoz del amnios o secuencia por bandas amnióticas, que pueden ser tan leves como un surco de constricción y tan severas como hendiduras faciales y amputaciones de miembros. Uno de cada 2000 recién nacidos suele presentar algún problema secundario a esta causa.

Enfermedades maternas

Infecciosas

TORCH: En este grupo están comprendidas algunas enfermedades infecciosas capaces de causar embriopatías o fetopatías, según la edad gestacional del producto al establecerse la infección materna. Entre estas se incluyen la toxoplasmosis, la rubéola, la infección por citomegalovirus y herpes virus. La rubéola congénita es causa de catarata congénita, sordera, malformaciones cardíacas, microcefalia y retraso mental si el virus afecta al embrión en las primeras semanas de vida intrauterina, cuando está ocurriendo la organogénesis. Agentes infecciosos como el citomegalovirus y el toxoplasma provocan en el embrión hidrocefalia, microcefalia, coriorretinitis, calcificaciones intracraneales y retraso mental, entre otras anomalías.

Si la infección ocurre en la etapa fetal tardía, estos agentes dan lugar a bajo peso (CIUR) y signos clínicos de sepsis al nacimiento. Otras enfermedades infecciosas que pueden provocar malformaciones fetales son la varicela, el SIDA, la sífilis y otras.

No infecciosas

Entre las enfermedades maternas no infecciosas, cuyo padecimiento tiene influencia notable sobre el crecimiento y desarrollo fetal se en-

cuentra la diabetes. Se ha comprobado, que los hijos de madres diabéticas, con gran labilidad metabólica, tratadas con altas dosis de insulina, paren niños con malformaciones congénitas con mayor frecuencia que la población general.

Entre estas anomalías se encuentran las cardiovasculares, como la transposición de grandes vasos y los defectos por reducción de miembros, sobre los que se ha especulado si son causados por la enfermedad como tal o por las elevadas dosis de insulina que recibe la madre como tratamiento para la hiperglicemia. Estos fetos, sometidos a cambios metabólicos frecuentes y severos, generalmente nacen con un peso inferior al correspondiente a su edad gestacional (CIUR), a diferencia de los hijos de madres con diabetes gestacional, generalmente ligera, que nacen con un peso y una talla por encima del promedio (macrosomía fetal).

Otra enfermedad que puede dar lugar a defectos congénitos en la descendencia, es la epilepsia. El tratamiento con dosis altas de anticonvulsivantes del tipo de las hidantoínas, la primidona, trimetadiona y otros, en la embarazada epiléptica (dosis altas) o el uso conjunto de varios anticonvulsivantes cuyas acciones se potencian, dan lugar a defectos fetales, entre estas, la dismorfia facial, las anomalías distales de extremidades y de las uñas, el retraso mental y del desarrollo motor, acompañadas en algunos casos de un incremento en el número de arcos digitales en los dermatoglifos. Enfermedades maternas, como la fenilcetonuria, el hipertiroidismo o hipotiroidismo y otras, también son capaces de producir anomalías fetales. Algunos autores estiman que las infecciones intrauterinas (enfermedad de inclusión citomegálica, sífilis, toxoplasmosis, rubéola, entre otras) no deben ser consideradas como defectos estructurales. La diabetes materna severa es capaz de ocasionar serias malformaciones. Una malformación congénita puede tener varias causas (heterogeneidad genética), por lo cual es muy importante el estudio minucioso del niño con una malformación y el interrogatorio y examen detallado de su familia. Los agentes teratógenos absolutamente demostrados son: talidomida, aminopterina, warfarina, ioduros, dietilestilbestrol, ácido retinoico, propiltiouracilo, tetra-ciclina,

progesterona y estrógenos. También se describen síndromes fetales malformativos derivados del empleo de trimetadiona, alcohol y metronidazol, entre otros.

- Cromosomopatías numéricas y estructurales: síndromes de Down y de maullido de gato (5p-) respectivamente.

Factores ambientales: síndrome fetal por alcohol.

Dermatoglifos

La palabra dermatoglifos significa etimológicamente grabado en la piel. Se utiliza también para describir los patrones formados por las crestas epidérmicas. Tratan sobre el estudio de las crestas dermopapilares que se encuentran en la cara ventral de los dedos, los artejos, en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Los dermatoglifos constituyen una ciencia, por medio de la cual se analiza e interpreta de forma cualitativa y cuantitativa, las variaciones que presentan los dibujos formados por las crestas dermopapilares del ser humano y de los grandes primates y tienen aplicación en antropología, genética y medicina. No se debe confundir los dermatoglifos con la dactiloscopia; esta otra ciencia estudia también las crestas dermopapilares, pero con un objetivo diferente: la identificación personal. Las crestas dermopapilares son eminencias de la piel en las regiones citadas, dispuestas en hileras regulares en forma de líneas rectas o curvas, separadas por surcos interpapilares.

En la parte superior de estas, los poros de las glándulas sudoríparas desembocan a intervalos regulares. Aunque son visibles a simple vista, para estudiarlas se debe utilizar una lupa y un microscopio estereoscópico. El método más corriente consiste en recubrir la superficie de las crestas con una capa delgada de tinta especial e imprimirla en una hoja de papel (método de tinta). Hay procedimientos sin tinta basados en el uso de soluciones especiales para pintar las crestas y también fotográficos.

Las crestas papilares se desarrollan durante el tercer mes de la vida fetal y terminan su formación en la semana 18 de la gestación; primero las de las manos y un poco más tarde las de los pies. Los surcos

de flexión palmares y digitales, se desarrollan más o menos en la misma época, pero no se deben confundir con los dermatoglifos propiamente dichos, aunque se estudian con estos. Una característica muy importante de los dermatoglifos es que cuando ha terminado su formación intrauterina, no cambian nunca, desde el nacimiento hasta la muerte, por consiguiente, son influenciados por factores ambientales solamente durante el corto tiempo de desarrollo intrauterino. Para estudiarlos es necesario dividir las áreas donde se localizan. Así, se definen en general huellas digitales, palmares y plantares.

A continuación se exponen algunos ejemplos de malformaciones congénitas según su origen:

- Herencia dominante autosómica: mano-pie hendidos.
- Herencia recesiva autosómica: distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune) y albinismo.
- Herencia ligada al cromosoma X recesiva: hidrocefalia por estenosis congénita del acueducto de Silvio.
- Herencia ligada al X dominante: raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.

Herencia multifactorial: luxación congénita de la cadera. .

Las digitales son, salvo casos especiales, las situadas en los pulpejos de los dedos de las manos y de los pies. Las palmares son aquellas que están localizadas por debajo de los pliegues de flexión metacarpo-falángicos y por encima de los pliegues de flexión que constituyen el llamado brazalete de la muñeca. La región palmar así delimitada se divide en 5 áreas: el área tenar y primer espacio interdigital, el área hipotenar y los espacios interdigitales II, III y IV. El estudio de las huellas plantares se efectúa considerando que la planta de los pies está limitada por los pliegues de flexión metatarsofalángicos de los dedos y el talón.

La planta del pie se divide en: hallux, espacios interdigitales (II, III y IV), áreas tenar, hipotenar proximal y distal y calcar. La principal figura dermatoglífica es el tri-radio presente en la mano (t) y en el pie (p). Está formado por la intersección de 3 sistemas de crestas. La intersección está constituida por 3 radios que forman 3 ángulos de 120°. Estos tri-

rradios forman parte de las figuras digitales palmares y plantares; se denominan a, b, c y d. Las crestas digitales se disponen a grandes rasgos, en 3 tipos de configuraciones: arco, bucle o asa y verticilo o vorticilo.

El arco (A) es la figura constituida por varias crestas paralelas entre sí que se inclinan en forma de arco. No hay trirradio en este tipo de dibujo. Los bucles o asas son aquellos en que el dibujo de la figura dada por las crestas se incurva en forma de asa. Constituyen las figuras digitales más comunes y pueden ser: ulnares (U), cuando el asa formada por las crestas se abre hacia el lado cubital y radial (R), cuando el bucle se abre hacia el lado radial de la mano. Los bucles digitales de los pies son llamados fibulares (Lf) y tibiales (Lt).

La tercera figura que se observa en el extremo de los dedos es el vorticilo (W).

Tiene 2 trirradios, y las crestas forman un dibujo en espiral o una figura de 2 bucles entrelazados. Existen otros tipos de verticilos menos frecuentes. A nivel de las palmas, se encuentran normalmente los trirradios: axial y subdigitales. EL axial (t) se halla cerca del brazalete de la muñeca, en la parte proximal de la palma, no muy lejos del pliegue de flexión radial, así llamado por su posición en un punto cercano al eje anatómico de la mano. La posición de este trirradio puede ser más distal al pliegue del brazalete de la muñeca, entonces se denomina t', t'' y t''' (Fig. 27.27), esta última es una posición muy poco común. Debajo de la raíz de los dedos 2, 3, 4 y 5 se hallan los trirradios subdigitales denominados a, b, c y d, respectivamente.

Los radios más largos de los trirradios subdigitales, que cruzan la palma en diferentes direcciones, son las líneas principales: A, B, C y D (Fig. 27.28). En las 5 áreas palmares se observan arcos ulnares o radiales (Au o Ar) o, solamente, crestas paralelas rectas o campo abierto (0), así como también bucles (U) y vorticilos (W). Las huellas de los pies son difíciles de tomar y, por lo general, la única región en la cual se señalan figuras es en el hallux, donde pueden observarse arcos, bucles y vorticilos. En los pies se hallan el trirradio plantar (p) (Fig. 27.25) y los trirradios subdigitales a, b, c y d, de igual modo que en las manos.

Patrones dermatoglíficos normales

Estos estudios se basan en el análisis dermatoglífico de grupos de personas aparentemente normales. En Cuba se ha realizado un estudio comparativo en 400 controles. Se confrontaron los resultados obtenidos para cada mano y sexo y 2 grupos étnicos. Las diferencias fueron significativas solamente para el sexo, no así para las otras variables. Los valores obtenidos de algunos patrones dermatoglíficos se muestran en la tabla 27.1. Hasta el momento solo se han señalado patrones dermatoglíficos cualitativos. También los hay cuantitativos. Nos referiremos a 3 variables importantes:

- El número de crestas digitales y el número total de crestas o suma del número de crestas de los 10 dedos de la mano (TFRC).
 - El valor del ángulo atd.
- El número de crestas del espacio ab.

Citogenética molecular

Hibridación in situ La hibridación in situ de ácidos nucleicos se realiza a través de sondas marcadas con una sustancia radiactiva y más recientemente con fluorescencia (FISH), método mucho más rápido que los radiactivos y que, además, permite “pintar” cromosomas completos en diferentes colores. El método de FISH tiene aplicación actual en el campo de la genética médica y la biología celular, así como en genética médica, y se utiliza para determinar el origen de cromosomas supernumerarios y de algunas translocaciones que no son identificables por los métodos citogenéticos clásicos, así como para estudiar con mayor facilidad los efectos de los mutágenos. Otra importante aplicación clínica de este método es la detección de microdeleciones, responsables del 70 % de las mutaciones causantes de la distrofia muscular de Duchenne, que no puede ser diagnosticada por técnicas citogenéticas convencionales. Este método es útil también, en el diagnóstico de algunos tumores malignos. El método de FISH resulta muy útil en el diagnóstico de aberraciones cromosómicas y representa la unión entre la citogenética y la genética molecular.

Aberraciones cromosómicas

Las cromosomopatías son enfermedades genéticas con cuadros

clínicos, por lo general, bien definidos, producidas por alteraciones numéricas o estructurales de los cromosomas. Se estima que 5 de cada 1 000 nacidos vivos tienen anomalías cromosómicas. Algunas cromosomopatías son heredadas de uno de los padres; en este caso, el modo de herencia es de tipo mendeliano. Una aberración cromosómica puede aparecer en un niño de novo, esto es, en ausencia de esta en sus progenitores. El desarreglo cromosómico ocasiona anomalías en todos los sistemas y órganos del cuerpo, que se traduce por una constelación de signos, lo que da lugar a síndromes plurimalformativos. Otra peculiaridad de las cromosomopatías es la tríada clínica siguiente:

Provocan trastornos del crecimiento y el desarrollo.

Por ejemplo, la talla se afecta casi siempre, bien es baja o puede ser más alta de lo normal.

- Producen alteraciones a nivel de las gónadas y que del gato por delección del brazo corto de un cromosoma pueden causar esterilidad. Son causa de retraso mental de mayor o menor grado. extremo distal del brazo corto de un cromosoma 18, síndrome del cromosoma 18 en anillo, y otros.

Los progresos en las técnicas citogenéticas han permitido identificar síndromes cromosómicos derivados de alteraciones de cualquier cromosoma de las 23 parejas del complemento humano. Aberraciones numéricas. Consisten en la presencia de cromosomas de más o de menos en el cariotipo, lo que da lugar a trisomías o monosomías respectivamente. El mecanismo de producción de estas anomalías es el fenómeno llamado de no disyunción, que consiste en un error de división de un cromosoma de una pareja durante la división meiótica.

El error de división puede producirse en la primera o en la segunda división meiótica de las células germinales. En ambos casos, se producen gametos con 24 y 22 cromosomas. Al ser fecundado un gameto de 24 cromosomas por uno normal, el cigoto tendrá 47 cromosomas y será trisómico; si el gameto con 22 cromosomas es fecundado por un gameto normal, se originará un cigoto monosómico con 45 cromosomas. La no disyunción también puede ocurrir en las primeras di-

visiones del cigoto y originar los llamados mosaicos: con una línea celular derivada de una única célula, con cromosomas normales y otra con cromosomas de más o menos (46, XX/47, XX+21, en el caso de un mosaico de trisomía 21 en una hembra).

Aberraciones estructurales. Constituyen el resultado de roturas cromosómicas. Son principalmente delecciones, translocaciones, inversiones y duplicaciones. Cuando se rompe un cromosoma y el fragmento sin centrómero se pierde, estamos en presencia de una delección. Las delecciones pueden ser del brazo corto o del largo de un cromosoma. Cuando se rompen los 2 extremos de un cromosoma y después se unen los fragmentos terminales, se produce un cromosoma en anillo. Las translocaciones son también el resultado de fracturas cromosómicas. Si se rompen 2 cromosomas no homólogos y uno de ellos transfiere el fragmento roto a otro cromosoma, se trata de una translocación simple. Si 2 cromosomas que han sufrido roturas en sus extremos, intercambian los segmentos rotos, entonces se denomina translocación recíproca. Cuando esto ocurre en cromosomas acrocéntricos que se rompen cerca del centrómero y los fragmentos rotos se unen con posterioridad, ocurre una fusión céntrica; este tipo de translocación se denomina robertsoniana.

Existen múltiples ejemplos en clínica de alteraciones estructurales de los cromosomas: síndrome del grito 5, síndrome 18p- como consecuencia de la delección del Trisomía 21

El síndrome de Down es la más frecuente de las cromosomopatías, y la primera en ser descrita por Lejeune y colaboradores desde el punto de vista citogenético (1959).

La alteración cromosómica que le da origen es un cromosoma extra en el par 21. Se le llama también trisomía 21 y sus características clínicas fundamentales son el retraso mental, las anomalías faciales, particularmente la oblicuidad de los ojos que ha dado lugar a la denominación de mongolismo. Algunos de sus rasgos fueron señalados por Esquirol, Seguin y Duncan, pero su caracterización fenotípica se atribuye a Robert Langdon Down (1866), médico inglés que describió el fenotipo en niños de una institución para retrasados mentales. La frecuencia de

este síndrome fluctúa entre 1:500 a 1:800 recién nacidos vivos.

En Cuba es alrededor de 1:1000 nacidos vivos, algo mas baja a consecuencia de los estudios cromosómicos prenatales en líquido amniótico, que permiten conocer el cariotipo fetal. Este proceder se le realiza a toda gestante mayor de 35 años o con antecedentes de hijos previos u otros familiares con esta aberración cromosómica.

La trisomía 21 se observa en todos los países y grupos étnicos. La edad materna avanzada es un factor importante en la aparición del síndrome de Down. Cuando se estudia la distribución de frecuencia de las edades maternas, se obtiene una curva de distribución bimodal. Un hecho importante en relación con la edad materna, es el aumento de la aparición de este síndrome a medida que la edad avanza. Antes se estimaba que la edad media de las madres de trisómicos era de 35 años, pero estudios recientes han mostrado que es de 30 años; la edad media paterna es de 31 años. El peso y la talla del niño con síndrome de Down son más bajos de lo habitual al término del embarazo. Con la edad, la talla se mantiene por debajo de los valores normales y el peso, por el contrario, tiende a ser mayor; por lo que son “rechonchos” y de baja estatura.

Cuadro Clínico

El cráneo es microbraquicefálico y el occipucio, aplanado. La microcefalia es moderada. La cara redonda y aplanada a causa de la hipoplasia de los huesos de la parte media facial. Por lo general, de pequeños mantienen la boca abierta y sacan la lengua de modo llamativo, lo cual es motivo de preocupación para los padres. Las hendiduras palpebrales se dirigen hacia arriba y afuera (desviación mongoloidea). Las cejas son finas y las pestañas cortas. Los trastornos oculares son muy frecuentes, en especial el estrabismo, el nistagmo, la blefaritis crónica y la catarata congénita. Un importante signo para el diagnóstico es la forma de las orejas: pequeñas, redondas, sin lóbulos, de implantación normal o baja y con la raíz de hélix que atraviesa la concha (cruz de hélix). En otros países se le da mucho valor a las manchas de Brushfield, que en estos niños de ojos azules, se ven como pequeñas manchas blancas y redondas en la unión del tercio medio con el tercio externo del iris.

En mongoloidea de hendiduras palpebrales. A. Orejas pequeñas nuestro medio, donde la mayoría de los que tienen el de implantación baja con cruz de hélix. Síndrome de Down tienen los ojos pardos, este signo es menos evidente. La raíz nasal es ancha y deprimida; el epicanto es muy frecuente. La boca es pequeña y la lengua, grande, fisurada y a veces geografica, protruye fuera de la boca.

El cuello es corto y ancho; en su parte posterior la piel es muy redundante en los recién nacidos y lactantes pequeños; a veces se observa pterigium colli (cuello alado). Las extremidades son cortas y el tronco ancho. Las alteraciones de manos y pies son de gran valor diagnóstico. Las manos son cortas y anchas; hay braquidactilia por cortedad de la falange media de los dedos (branquimesofalangia). El quinto dedo se incurva hacia el borde radial de la mano (clinodactilia). A veces hay un solo pliegue de flexión digital a nivel de este dedo, por ausencia de la falange media. En la palma es muy frecuente un pliegue único de flexión transversal, el surco simiano, que puede ser completo o presentar variantes. En los pies se observa un aumento de la separación entre el primero y el segundo artejos.

En la planta hay un surco longitudinal a nivel del primer espacio interdigital. Es muy común el pie plano y valgo. Los genitales externos están poco desarrollados o son de aspecto normal. Las hembras tienen menarquia y pueden tener hijos.

Los varones con síndrome de Down son estériles, pero existe un caso de paternidad confirmada de un varón con este síndrome, publicado en la literatura. Es típica la gran hipotonía muscular en los primeros meses de la vida. El desarrollo psicomotor está retardado, pero estos niños pueden caminar y hablar. Cada paciente tiene sus particularidades, algunos de ellos aprenden a leer y a escribir. El retraso mental es marcado, con un cociente de inteligencia (CI) de 25 a 50, aunque se conoce de niños con CI de más de 50. Estos niños son muy sociables y cariñosos y les gusta la música. Tienen

con frecuencia trastornos emocionales cuando las condiciones del hogar no son favorables.

El rechazo y el divorcio son comunes entre los padres de estos niños. Las malformaciones cardíacas y digestivas son las que más comúnmente se asocian a este síndrome. El canal atrioventricular común y la comunicación interventricular constituyen los defectos cardíacos más frecuentes. Las malformaciones digestivas son las que más comúnmente se asocian a este síndrome. El canal atrioventricular común y la comunicación interventricular constituyen los defectos cardíacos más frecuentes. Las malformaciones digestivas son principalmente la estenosis duodenal, el páncreas anular y el megacolon agangliónico. Los pacientes con síndrome de Down padecen de leucemia con mayor frecuencia que la población general. Pueden presentar subluxación atlanto-axial, de graves consecuencias, por lo que no deben realizar ejercicios violentos del cuello ni practicar clavado.

Diagnóstico citogenético

El estudio del cariotipo permite identificar 3 tipos de aberraciones cromosómicas en este síndrome: la trisomía 21 libre, el mosaico y la translocación. La mayoría de los casos son trisómicos libres, con un cromosoma extra en el par 21 por no disyunción de los gametos maternos o paternos. La no disyunción paterna se ha demostrado mediante el estudio de heteromorfismos cromosómicos. Si el padre o la madre del niño trisómico presenta una variante del cromosoma 21 detectada por bandas G, se puede saber de dónde procede el cromosoma 21 extra cuando tiene la misma variante. La no disyunción materna representa el 80 % y la no disyunción paterna el 20 % de los casos de trisomía 21.

La frecuencia de las translocaciones es aproximadamente del 3 al 4 % y son de tipo robertsoniano entre 2 cromosomas acrocéntricos, uno de estos es siempre el 21. Así puede haber translocaciones t (13q 21q), t (14q 21q), t (15q 21q), t (21q 21q) y t (22q 21q).

La translocación más frecuente es la t (14q 21q). Se estima que el 4 % de estas son heredadas del padre o de la madre, portadores a su vez

de translocación balanceada con un complemento cromosómico de 45, XX o XY, al cual se añade la translocación del cromosoma 21 con otro cromosoma.

Ejemplo (45, XX o XY t (14q 21q). El caso más grave de translocación materna o paterna es la del cromosoma 21, con el propio 21, lo que da lugar a la presencia de síndrome de Down en el 100 % de la descendencia, de no producirse el aborto espontáneo. La presencia de cariotipo normal con fenotipo de síndrome de Down requiere de estudios de biología molecular para evidenciar una trisomía 21 parcial. Los mosaicos trisómicos constituyen del 2 al 3 % con cariotipo 46, XX (o XY)/47,XX o (XY) + 21. Puede ocurrir que uno de los progenitores con fenotipo normal, tenga un mosaico trisómico, hallándose las células trisómicas en un cultivo (fibroblastos) de piel, mientras que el cariotipo en linfocitos de sangre periférica es normal.

Dermatoglifos

Los dermatoglifos son útiles para el diagnóstico de la trisomía 21. En 220 niños cubanos trisómicos se hallaron características dermatoglíficas semejantes a las reportadas en otros países, entre las que se destacan las siguientes:

- Aumento de frecuencia de bucles ulnares (U) en los dedos.
- Presencia de bucle ulnar (U) en el índice.
- Bucle radiales (R) en dedos 3, 4 y 5, que en los controles por lo general no se observan.
- Posición distal del trirradio axial (t'').
- Ausencia de figuras tenares.
- Aumento de figuras hipotenares, principalmente bucles ulnares (LU).
- Bucle distal en región interdigital III.

Surco simiano completo o sus variantes, en una, o ambas manos

El síndrome de Down es una de las enfermedades más estudiadas desde el punto de vista bioquímico. La hiperuricemia es una alteración

constante. Hay un aumento de la enzima superoxidodismutasa; este hecho es interesante porque se ha demostrado sin lugar a dudas que el locus o sitio de localización del gen que codifica esta enzima está situado en el brazo largo del cromosoma Se reporta en la literatura cierta asociación entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. También se señala una sensibilidad pupilar aumentada a la atropina y una frecuencia elevada del antígeno de Australia en pacientes con esta aberración cromosómica. Aproximadamente el 30 % de los niños con síndrome de Down mueren en el primer año de vida, sobre todo por cardiopatías congénitas o por infecciones respiratorias, a las que son muy susceptibles.

Fuentes

- Borbolla L, García D, Almanza M, Duyos H. Polidactilia en recién nacidos cubanos. Rev. Cub Pediatr 1982; 54:178 - 81.
- Borbolla L, Guerra D, Bacallao J. Dermatoglyphics in cuba mongols Acta Paed Sci Hungar 1980; 21:107- 11.
- Borbolla L, Guerra D, Rodriguez J, Delgado L. Estudio dermatoglífico comparativo en controles cubanos. Rev. Cub Temas de Medicina Interna, Reynaldo Roca Goderich, Tomo 1

ARTICULO.7. Molecular characterization of Tunisian families with abetalipoproteinemia and identification of a novel mutation in MTP gene

Abstract

Background: Abetalipoproteinemia (ABL; OMIM 200100) is a rare monogenic disorder of lipid metabolism characterized by reduced plasma levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and almost complete absence of apolipoprotein B (apoB). ABL results from genetic deficiency in microsomal triglyceride transfer protein (MTP; OMIM 157147). In the present study we investigated two unrelated Tunisian patients, born from consanguineous marriages, with severe deficiency of plasma low-density lipoprotein (LDL) and apo B.

Methods: Intestinal biopsies were performed and The MTP gene was amplified by Polymerase chain reaction then directly sequenced in patients presenting chronic diarrhea and retarded growth.

Results: First proband was homozygous for a novel nucleotide deletion (c. 2611delC) involving the exon 18 of MTP gene predicted to cause a non functional protein of 898 amino acids (p.H871I fsX29). Second proband was homozygous for a nonsense mutation in exon 8 (c.923 G > A) predicted to cause a truncated protein of 307 amino acids (p.W308X), previously reported in ABL patients.

ABL is a rare autosomal recessive metabolic disorder characterized by very low levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein- cholesterol (LDL-C) and almost the complete absence of apolipoprotein B-containing lipo- proteins . Patients with ABL have severe fat malabsorption, retarded growth, lipid accumulation in hepatocytes and enterocytes, and peripheral blood acanthocytosis essentially in early childhood, and later develop a retinitis pigmentosa and neuropathy due to fat soluble vitamins deficiency specifically vitamin

E. Other manifestations of ABL include also hepatic steatosis and hepatomegaly .

Heterozygotes ABL patients usually have normal plasma levels of TC and LDL-C [3].

ABL is due to mutations in the MTTP gene encoding for the microsomal triglyceride transfer protein (MTP) a protein of 97-kDa, containing 894 amino acids, that forms an heterodimer with the protein disulfide isomerase (PDI). MTP protein is essentially expressed in endoplasmic reticulum of hepatocytes and enterocytes and plays a key role on the assembly and secretion of apo B-containing lipoproteins in both liver and intestine [4-7].

The MTP molecule consists of three structural domains: N-terminal β -barrel (residues 22–297), α -helical (residues 298–603) and C-terminal domains (residues 604–894).

The N-terminal β -barrel domain mediates the interaction with the N terminus of apo B; the middle α -helical domain mediates the interaction with both PDI and apo B; and the C-terminal mediates the lipid-binding and transfer catalytic activity of MTP [6,8,9].

To our knowledge, more than 50 patients with ABL were described in the literature. Most of MTTP gene mutations result in truncated proteins [10,11]. Missense mutations have been also reported in atypical cases of ABL and were associated with a milder form of the disease [12-14] .

The aim of the present study was to characterize two unrelated Tunisian patients with the clinical manifestations and plasma lipid profile consistant with ABL. They were found to be homozygous for two mutations respectively, one of which is new in MTTP gene.

Methods

Clinical data and recruitment of family members

All subjects investigated are living in Tunisia and are of Tunisian an-

cestry. Informed consent was obtained from all adult subjects, and in the case of children, from their parents. The study was approved by the Ethics Committees of each participating institution. Family members (parents and their child) of the patients were asked to take part in the study.

Patient II.1 (Family E)

The proband (subject II.1 in Figure 1) is a one year-old girl, born from a consanguineous marriage. She was referred to the hospital at the age of 10 months for the presence of hypotrophy and retarded growth. First observation showed that patient presented a steatorrhea (11.54 g/24 hours) with episodes of diarrhea. On physical examination, her weight was 3700 g and she had a height standard deviation score of -4.8 SDS.

Exploration showed that levels of ASAT and ALAT were 169 IU/L (normal values <38 IU/L) and 214 IU/L (normal values <41 IU/L) respectively. A normal level of gammaglutaryl transferase: 16 IU/L and an elevation of alkaline phosphatase (179 IU/L) (normal values 40 –150 IU/L) were observed. Calcemia and total protein were normal. Acanthocytosis was revealed on peripheral blood smear. The lipid levels at the time of hospitalization were CT: 1.3 mmol/l, TG: 0.35 mmol/l and HDL-C: 0.9 - mmol/l. Values of vitamins were 430 μ g/l for vitamine A (normal values 444–945 μ g/l), vitamine E (<1 μ mol/l) was undetectable (normal values 16–35 μ mol/l). The patient was treated by restricting dietary fat and by supplementation of fat soluble vitamin A 25 000 IU daily and vitamin E 500 mg daily during three months. No neurological or ophthalmic abnormalities were found.

Patient II.2 (Family D)

The proband (subject II.2 in Figure 2) is a 20 year-old boy born from a consanguineous marriage. He suffered from a long history of sever

hypobetalipoproteinemia. Clinical data showed that he was first referred to the hospital at the age of 5 months for the exploration of a prolonged diarrhea and retarded growth. Followed by oral and venous rehydration, antibiotherapy and a diet excluding proteins of cow's milk; the evolution of the child was

fluctuating. He left the hospital without any retained diagnosis; a low -fat diet was prescribed. The patient was present for a second examination at 4 years of age with chronic diarrhea and postprandial vomiting and retarded growth ($-3DS$). At this time a difficulty of the vision (twilight and night) and a disorder of walking were first observed. Anemia (Hb 8.9 mg/dl) and vitamin E deficiency (Vit E $< 1 \mu\text{mol/l}$) (normal values 16–35 $\mu\text{mol/l}$) were noted. Acanthocytosis was revealed on peripheral blood smear. At this age the diagnosis of familial hypobetalipoproteinemia was taken upon the low plasmatic lipids levels (CT: 1.28 mmol/l; TG: 0.31 mmol/l; apoB and LDL-C: undetectable). Ophthalmic examinations showed a peripheral hyperpigmentation of the retina. Neurological examinations revealed the presence of cerebellar syndrome and reduction in the osteotendinous reflexes. The patient was treated, during one year, by oral vitamin A 25 000 IU daily, vitamin E 800 mg daily, and vitamin K 40 mg every 15 days, the postprandial vomiting, walk and osteotendinous reflexes were normalized with a growth amelioration ($-1DS$). The other observations were not changed except the normalization of hemoglobin. Then, 5 mg daily of vitamin K were changed in his treatment and he was followed yearly until the age of 12 years. His health remained stable (Lipid values during follow-up were not documented in the clinical database). At age 20, he was hospitalized again, Neurological and ophthalmic examinations revealed a complete absence of osteotendinous reflexes, sensitive axonal neuropathy and pigmentary retinal degeneration. The hepatic ultrasound examination showed the presence of fatty liver. Plasma triglycerides and cholesterol were de-

creased, with undetectable LDL-C, ApoB and Vitamin E (Vit E $< 1 \mu\text{mol/l}$). As the treatment was stopped for a long period the initial doses of vitamins were prescribed associated with a restricting dietary fat. Lipid and lipoprotein analysis For all family members plasma lipid values were obtained after an overnight fast. Plasma TC, TG and HDL-C concentrations were measured by a standard method using the Synchrom CX7 clinical system (Beckman, Fullerton, CA, USA). LDL-C concentration was calculated using the Friedewald's Formula. ApoA-I, apoB were measured by immunonephelometry using the IMMAGE immunochemistry system (Beckman,

Fullerton, CA, USA). Intestinal biopsy

Following a period of 12 hours fasting, duodenal biopsies were obtained from probands. Tissues were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin for routine histology stained with hematoxylin and eosin.

Molecular analysis

Genomic DNA was isolated from whole blood EDTA samples using the salting-out method [15]. For the family E patient, MTTP gene was amplified and directly sequenced as previously described [16]. In the case of family D, The promoter and all exons as well as flanking intronic sequences of the MTTP gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR) as previously described [10], then PCR products were sequenced using BigDyeDeoxy terminator cycle sequencing reagents according to the manufacturer's instructions and templates were sequenced on an automated ABI-PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Further, the MTTP mutations found in the probands were screened by direct sequencing in all family members available for study.

Mutation nomenclature

MTTP mutations were designated according to the Human Genome Variation Society. Nucleotide numbers are derived from MTTP cDNA sequence (GenBank accession no. NM_000253.2), considering the A of first ATG translation initiation codon as nucleotide +1. Amino acid sequence MTP protein are described according to the National Center for Biotechnology Information reference sequence (MTP, GenBank accession no. NP_000244.2).

ResultsThe first proband of family E (subject II.1 in Figure 1 and Table 1) had extremely low plasma lipids with undetectable LDL-C and apoB (Table 1). As no data are available for the Tunisian population [10-34], the lipid values were compared to the 95th percentile of the levels found in the European populations suggesting a condition of hypobetalipoproteinemia [3].

The duodenal biopsy showed the presence of enterocyte vacuolization specifically at the tip of the villi suggestive of fat accumulation (Figure 3). Proband's parents (Table 1) had a normal plasma lipid profile, strongly suggesting that the child might have ABL. The analysis of MTTP gene revealed that the proband was homozygous for a novel deletion in the exon 18 (c.2611delC) expected to cause a frameshift in the mRNA by changing the sequence of the 23 last amino acids on C-terminal domain (residues 604–894) and adding 3 amino acids. The translation product of this abnormal mRNA is an MTP protein containing 898 amino acids (p.H871I fsX29) instead of 894 amino acids of the normal protein (Additional file 1). Proband's parents were heterozygous. The second proband of family D (subject II.2, in Figure 2 and Table 2) had extremely low plasma lipids. Plasma LDL-C and apoB were undetectable. The duodenal biopsy showed the presence of enterocyte vacuolization suggesting the presence of lipid droplets (Figure 4). Proband's father (subject I.2 in Table 2) had a normal plasma lipid profile. Although the proband's mother (subject

I.1 in Table 2) had plasma levels of TC, LDL-C and apoB below the 95th percentile of the levels found in the European populations it was not possible to define to what extent the values observed in proband's mother diverge from the mean in our population. The proband's brother (subject II.1 in Table 2) had also low plasma lipids.. In view of the lipid profile of proband's parents and because we already described a Tunisian ABL family with hypocholesterolemia in one of his parents [10], we assumed that the proband might be affected by ABL. The sequence of MTTP gene showed that the proband was homozygous for (c.923 G > A) mutation in exon 8. The result is a truncated protein of 307 amino acids, as opposed to the 894 amino acids, devoid of function.

Table 1 Plasma lipid and apolipoprotein levels in Family E

Subject	Age (years)	T C	T G	LDL-C	HDL-C	Apo B	Apo A-I
				Mmol/l		mg/dl	
I.1	3	4.3	1.	2.6	1	7	17
	3	9	47		.16	0	8
I.2	3	5.4	1.	3.08	1	8	19
	8	6	09		.63	7	1
II.1	1	0.5	0.	und	0	und	4
		8	14		.37		9
		Normal range	3.9-6.7	0.68-1.7	>2.5-4.4	30-95	90-200

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol; Apo, apolipoprotein; und, undetectable

Proband's parents were heterozygous and his brother (subject II.1 in Figure 2) present on this study was normal.

Discussion

ABL is a rare autosomal recessive metabolic disorder characterized by complete absence of plasma apo B-containing lipoproteins that results from mutations in MTTP gene. Patients with ABL may develop severe neurological manifestations if they are not treated [2,17,18].

Abetalipoproteinemia is characterized, in term of clinical manifestations, with homozygous Familial Hypobetalipoproteinemia (FHBL; OMIM 107730) and Chylomicron Retention disease (CMRD; OMIM 246700), two other monogenic disorders of lipid metabolism by manifestations such as steatorrhea, retarded growth and chronic diarrhea associated with hypocholesterolemia. Under these conditions the use of the lipid profile of proband's parents is essential to lead and facilitate the molecular diagnosis of these metabolic disorders: familial hypobetalipoproteinemia is a rare autosomal codominant disorder of lipoprotein metabolism, it results that both

parents are expected to have plasma levels of TC, LDL-C and apoB lower than those found in normal subjects [3,19]. In ABL and CMRD with an autosomal recessive transmission, obligate heterozygotes have almost normal plasma lipoprotein profiles, with some exception and usually normal level of TG in patients homozygous for CMRD [2,20].

In this paper, we characterize two new Tunisian families with a severe form of hypobetalipoproteinemia. The common clinical features shared by patients were diarrhea, failure to thrive, acanthocytosis and lipid accumulation in enterocytes. The diagnosis of ABL was con-

firmed in these families and patients were found to be homozygotes for two mutations; one of them, which involves the exon 18, is novel on MTTP gene.

In the case of families E and D, probands presented with a similar lipid profile and very low plasma levels of TC, TG and undetectable LDL-C and apoB. In family E, the lipid values of proband's parents, were within the normal range (Table. 1).

The MTTP gene sequencing showed that proband of family E was homozygous for a novel mutation on MTTP gene (c.2611delC), predicted to result in a protein of 898 amino acids. It is well known that C-terminal domain (residues 604–894) mediate the lipid binding and the transfer catalytic activity of MTP [8,27]. The abnormal protein is expected to be non functional, since the sequence of the C-terminal domain was changed. It was demonstrated that C-terminal domain is preferentially conserved amongst vertebrates suggesting that this region might be critical for the triacylglycerol transfer activity associated with MTP [28]. The truncated MTP protein resulting from the mutation (p.G865X), involving the exon 18, was suggested to interfere with the association between the 97 kD subunit of MTP and PDI [24,29]. Other MTP truncations devoid of the C-terminal domain [25,30] or missense mutations located in this domain [12,13] have been described in patients with ABL highlighting the functional role of the C-terminal domain.

In family D, we found the third Tunisian patient with (c.923 G > A) mutation in homozygous state. This mutation was found for the first time in two Tunisian affected brothers (unrelated to the patient in the present study and it leads to a truncated MTP protein of 307 amino acids (p.W308X) devoid of function [10].

The proband's parents were heterozygous and his brother was nor-

mal. Proband's mother (subject I.1 in Table 2) had low plasma lipid levels suggestive of hypobetalipoproteinemia, even though, the lipid plasma values within the lower limit or low values of TC and apoB were observed in heterozygous subjects for the same mutation (c.923 G > A) in a previous study [10]. This is not surprising as heterozygous ABL (specifically one of the parents) were reported with low plasma TC, LDL-C and apoB in other single families [21-23], and the possibility that human MTP deficiency is inherited in a codominant manner had been also suggested in heterozygous of MTP knockout mice with reduced plasma apoB levels.

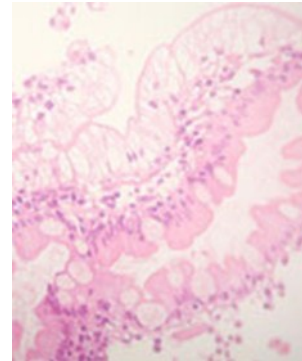
The proband's brother (subject II.1 in Table 2), with normal genotype, had low levels of TC and apoB although he was healthy and had no history of malabsorption or failure to thrive. The biochemical phenotype of family D strongly confirms the existence of a Tunisian specificity associated with monogenic dyslipidemias, since we recently showed a low level of plasma lipids in heterozygous for CMRD [36] and normal or moderate levels of CT and LDL-C in heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) [37]. The lipid profile of proband's brother (subject II.1 in Table 2) can be attributed either to the low content of fats in the mediterranean diet which characterize Tunisian population [38] or to the coexistence of other cholesterol-lowering gene(s) associated with hypobetalipoproteinemia in this family. In addition, it has been shown that some polymorphisms in genes related to the metabolism of lipoproteins, have been associated with lipid levels in Tunisian patients affected by other diseases like cardiovascular pathologies [39].

This reflects, in part, the genetic background heterogeneity of the Tunisian population demonstrated in other genetic disorders.

Many mutations in MTTP gene described in literature as cause of

ABL were private and related to single families. There was an exception with (p.G865X) mutation which was found in ABL patients from USA and Canada and was also reported in the Ashkenazi

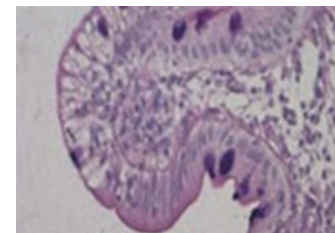
Jewish population with a high prevalence and a founder effect [12,25]. The (419insA) mutation was also associated with ABL in patients of European ancestry [13,26]. In Tunisian population, four mutations in MTTP gene (c.923 G > A, c.619-3 T > G, c.1236 + 2 T > G and c.2342 + 1 G > A) have been reported as cause of ABL in four single families [10,36]. In this study, the diagnosis of the mutation (c.923 G > A) in a new Tunisian family is suggestive of a high prevalence of the mutant allele in heterozygote state. with reduced plasma apoB levels.



ABL were private and related to single families. There was an exception with (p.G865X) mutation which was found in ABL patients from USA and Canada and was also reported in the Ashkenazi

Figure 3 Light microscopy of the duodenal biopsy from the ABL patient of family D showed clusters of vacuolated enterocytes specifically at the tip of the villi (indicated by the arrow) (× 200 magnification).

Although, the clinical data available were rather incomplete (especially hepatic exploration), our patients presented the typical hematologic and gastrointestinal features of ABL such as



acanthocytosis, diarrhea during infancy and malabsorption with mild anemia (proband II.2 of family D in this paper) which was reported in some cases of ABL [10,21]. Usually neurological manifestations begin later in life in ABL patients, especially those who have not been

given a supplementation of vitamin E [31]. Later supplementation of fat soluble vitamins in patient II.2 (family D) allowed the osteotendinous reflexes reduction. Previous studies showed that early therapy with

vitamin E, before the age of 16 months prevents neurologic dysfunction [32,33]. Elevated Transaminases serum of the proband II.1 (family E) is suggestive of hepatic steatosis which is needed to be confirmed by liver biopsy in this patient. It was reported that hepatic manifestations in ABL cases included hepatomegaly due to hepatic steatosis in association with elevated transaminases [34,41].

The absence of neurological and ophthalmological manifestations in patient II.1 (family E) is consistent with the observation that the diagnosis of ABL should be made in children with malabsorption, acanthocytosis and hypocholesterolemia. Indeed a low-fat diet and fat-soluble vitamins supplementation can prevent later complications [17].

Conclusiones

Five ABL patients have been reported in Tunisian population [10,36]. In this work we characterize two other unrelated patients affected by this metabolic disorder and we identify a novel mutation in MTTP gene leading to a non functional protein. Although it is a rare disease, abetalipoproteinemia seems to have a high prevalence in Tunisia. Knowledge of MTTP gene mutations allows us to set up a sensitive and specific use of genetic testing for screening carrier in other families.

Abbreviations

ABL: Abetalipoproteinemia; ApoA-I: Apolipoprotein A-I; ApoB: Apolipoprotein B; CM: Chylomicrons; CMRD: Chylomicron Retention Disease; FHBL: Familial Hypobetalipoproteinemia; HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol;

LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol; mRNA: Messenger RNA;

MTP: Microsomal triglyceride transfer protein; MTTP: Microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene; PCR: Polymerase chain reaction; PDI: Protein disulfide isomerase; TC: Total cholesterol; 1TG: Triglyceride

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

NM wrote the manuscript. SMY and HMY participated in data analysis. AS

and SMN revised the manuscript and gave final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We are indebted to all family members for their cooperation. This work was supported by grants from the Direction Générale de la Recherche Scientifique et Technique (Tunisia). We thank Prof Rouis M. from l'Université Pierre et Marie Curie, Paris, (France) for his assistance and all member team of Laboratory of Biochemistry and Toxicology of the University Hospital of Monastir.

Author details

1Research Unit: UR 12ES09 Dyslipidemia and Atherogenesis, Faculty of Medicine, Monastir, Tunisia. 2Research Unit 07/UR/06, Faculty of Pharmacy, Monastir, Tunisia. 3Faculty of Medicine, Monastir, Pediatric Service, University Hospital of Monastir, Monastir, Tunisia. 4Laboratory of Biochemistry and Toxicology of the University Hospital of Monastir,

Monastir, Tunisia. 5NSERM U1060 CarMeN, University of Lyon, Lyon, France,

Received: 6 December 2012 Accepted: 10

References

1. Kane J, Havel R: Disorders of the biogenesis and secretion of lipo-proteins containing the B apolipoproteins. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:2717–2752.
2. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA: Abetalipoproteinemia: two case reports and a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008, 3:19.
3. Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, Cefalù AB, Noto D, Magnolo L, Cattin L, Bertolini S, Calandra S: Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007, 195:19–27.
4. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, Eisenberg C, Munck A, Hermier M, Schmitz J, Gay G, Rader DJ, Gregg RE: Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992, 258:999–1001.
5. Shoulders CC, Brett DJ, Bayliss JD, Narcisi TM, Jarmuz A, Grantham TT, Leoni PR, Bhattacharya S, Pease RJ, Cul-len PM, Sassoon L, ByWeld PGH, Purkiss P, Scott J: Abetalipoproteinemia is caused by defects of the gene encoding the 97 kDa subunit of a microsomal triglyceride transfer protein. *Hum Mol Genet* 1993, 2:2109–2116.
6. Hussain MM, Shi J, Dreizen P: Microsomal triglyceride transfer protein and its role in ApoB-lipoprotein assembly. *J Lipid Res* 2003, 44:22–32.
7. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J: Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab* 2012, 9:14.
8. Mann CJ, Anderson TA, Read J, Chester SA, Harrison GB, Kochl S, Ritchie PJ, Bradbury P, Hussain FS, Amey J, Vanloo B, Rosseneu M, Infante R, Hancock JM, Levitt DG, Banaszak LJ, Scott J, Shoulders CC: The structure of vitellogenin provides a molecular model for the assembly and secretion of atherogenic lipoproteins. *J Mol Biol* 1999, 285:391–408.
9. Bradbury P, Mann CJ, Kochl S, Anderson TA, Chester SA, Hancock JM, Ritchie PJ, Amey J, Harrison GB, Levitt DG, Banaszak LJ, Scott J, Shoulders CC: A common binding site on the microsomal triglyceride transfer protein for apolipoprotein B and protein disulfide isomerase. *J Biol Chem* 1999, 274:3159–3164.
10. Najah M, Di Leo E, Jelassi A, Magnolo L, Imene J, Pinotti E, Bahari M, Barsaoui S, Brini I, Fekih M, Slimane MN, Tarugi P: Identification of patients with abetalipoproteinemia and homozygous familial hypobetalipoproteinemia in Tunisia. *Clin Chim Acta* 2009, 401:51–56.
11. Pons V, Rolland C, Nauze M, Danjoux M, Gaibelet G, Durandy A, Sassolas A, Lévy E, Tercé F, Collet X, Mas E: A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Hum Mutat* 2011, 32:751–759.
12. Wang J, Hegele RA: Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) gene mutations in Canadian subjects with abetalipoproteinemia. *Hum Mutat* 2000, 15:294–295.
13. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N, Shio-noiri F, Iizuka Y, Tamura Y, Nagai R, Illingworth DR, Gotoda T, Yamada N: Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000, 41:1199–

14. Al-Shali K, Wang J, Rosen F, Hegele RA: Ileal adenocarcinoma in a mild phenotype of abetalipoproteinemia. *Clin Genet* 2003, 63:135–138.
15. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF: A simple salting out procedure for extraction DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res* 1988, 16:1215.
16. Di Filippo M, Créhalet H, Samson-Bouma ME, Bonnet V, Aggerbeck LP, Rabès JP, Gottrand F, Luc G, Bozon D, Sassolas A: Molecular and functional analysis of two new MTTP gene mutations in an atypical case of abetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2012, 53:548–555.
17. Tarugi P, Aversa M: Hypobetalipoproteinemia: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Adv Clin Chem* 2011, 54:81–107.
18. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma ME, Wetterau JR: The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Ann Rev Nutr* 2000, 20:663–697.
19. Schonfeld G, Lin X, Yue P: Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci* 2005, 62:1372–1378.
20. Peretti N, Sassolas A, Roy CC, Deslanders C, Charcosset M, Castagnetti J, Pagnet-Chardon L, Moulin P, Labarge S, Bouthiller L, Lachaux A, Levy E: Guideline for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis* 2010, 5:24.
21. Di Leo E, Lancellotti S, Penacchioni JY, Cefalu AB, Aversa M, Pisciotta L, Bertolini S, Calandra S, Gabelli C, Tarugi P: Mutations in MTP gene in abeta- and hypobeta-lipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2005, 180:311–318.
22. Berthier MT, Couture P, Houde A, Paradis AM, Sammak A, Ver-
ner A, Depres JP, Gagne C, Gaudet D, Vohl MC: The c.419–420insA in the MTP gene is associated with abetalipoproteinemia among French-Canadians. *Mol Genet Metab* 2004, 81:140–143.
23. Sani MN, Sabbaghian M, Mahjoob F, Cefalù AB, Aversa MR, Rezaei N: Identification of a novel mutation of MTP gene in a patient with abetalipoproteinemia. *Annals Hepathol* 2011, 2:221–226.
24. Ricci B, Sharp D, O'Rourke E, Kienzle B, Blinderman L, Gordon D, Smith-Monroy C, Robinson G, Gregg RE, Rader DJ, Wetterau JR: A 30-amino acid truncation of the microsomal triglyceride transfer protein large subunit disrupts its interaction with protein disulfide-isomerase and causes abetalipoproteinemia. *J Biol Chem* 1995, 270:14281–14285.
25. Benayoun L, Granot E, Rizel L, Allon-Shalev S, Behar DM, Ben-Yosef T: Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient. *Mol Genet Metab* 2007, 90:453–457.
26. Narcisi TM, Shoulders CC, Chester SA, Read J, Brett DJ, Harrison GB, Grantham TT, Fox MF, Povey S, de Bruin TW, Erkelens DW, Muller DPR, Llyod JK, Scott J: Mutations of the microsomal triglyceride-transfer-protein gene in abetalipoproteinemia. *Am J Hum Genet* 1995, 57:1298–1310.
27. Read J, Anderson TA, Ritchie PJ, Vanloo B, Amey J, Levitt D, Rosseneu M, Scott J, Shoulders CC: A mechanism of membrane neutral lipid acquisition by the microsomal triglyceride transfer protein. *J Biol Chem* 2000, 275:30372–30377.
28. Rava P, Hussain MM: Acquisition of triacylglycerol transfer activity by microsomal triglyceride transfer protein during evolution. *Biochemistry* 2007, 46:12263–12274.

29. Rehberg EF, Samson-Bouma ME, Kienzle B, Blinderman L, Jamil H, Wetterau JR, Aggerbeck LP, Gordon DA: A novel abetalip-oproteinemia genotype. Identification of a missense mutation in the 97-kDa subunit of the microsomal triglyceride transfer protein that prevents complex formation with protein disulfide isomerase. *J Biol Chem* 1996, 271:29945–29952.
30. Chardon L, Sassolas A, Dingenon B, Michel-Calemard L, Bovier-Lapierre M, Moulin P, Lachaux A: Identification of two novel mutations and long-term follow-up in abetalipoproteinemia: a report of four cases. *Eur J Pediatr* 2009, 168:983–989.
31. Hooper AJ, Van Bockxmeer FM, Burnett JR: Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005, 42:515–545.
32. Hegele RA, Angel A: Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. *Can Med Assoc J* 1985, 132:41–44.
33. Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH: The role of vitamin E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinaemia and other disorders of fat absorption. *J Inherit Metab Dis* 1985, 8(Suppl 1):88–9
34. Collins JC, Scheinberg IH, Giblin DR, Sternlieb I: Hepatic peroxisomal abnormalities in abetalipoproteinemia. *Gastroenterology* 1989, 97:766–770.
35. Raabe M, Flynn LM, Zlot CH, Wong JS, Véniant MM, Hamilton RL, Young SG: Knockout of the abetalipoproteinemia gene in mice: Reduced lipoprotein secretion in heterozygotes and embryonic lethality in homozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 95:8686–8691.
36. Magnolo L, Najah M, Fancello T, Di Leo E, Pinotti E, Brini I, Gueddiche MN, Calandra S, Slimene MN, Tarugi P: Novel mutations in SAR1B and MTTP genes in Tunisian children with chylomicron retention disease and abetalipoproteinemia. *Gene* 2013, 512(1):28–34. in press.
37. Slimani A, Jelassi A, Jguirim I, Najah M, Rebhi L, Omezzine A, Maatouk F, Hamda KB, Kacem M, Rabès JP, Abifadel
38. M, Boileau C, Rouis M, Slimane MN, Varret M: Effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on phenotypic variability in Tunisian familial hypercholesterolemia patients. *Atherosclerosis* 2012, 222:158–166.
38. Slimane MN, Pousse H, Maatoug F, Hammami M, BenFarhat MH: Phenotypic expression of familial hypercholesterolaemia in central and southern Tunisia. *Atherosclerosis* 1993, 104:153–158.
39. Hrira MY, Chkioua L, Slimani A, Chahed H, Mosbah H, Ben Khaldoun H, Ferchichi S, Addad F, Miled A: Hsp70-2 gene polymorphism: susceptibility implication in Tunisian patients with coronary artery disease. *Diagn Pathol* 2012, 7:88.
40. Hejer E, Nejla B, Asma J, Kaouther Z, Balkis M, Amel BAE, Emna G: Factor VIII haplotypes frequencies in Tunisian hemophiliacs A. *Diagn Pathol* 2011, 6:54.
41. Braegger CP, Belli DC, Mentha G, Steinmann B: Persistence of the intestinal defect in abetalipoproteinaemia after liver transplantation. *Eur J Pediatr* 1998, 157:576–578.

ARTICULO 8. ATPase Cu² + Transporting Beta new Polypeptide . The mutations in the Chinese Families with the Disease of Wilson

Shaojuan Gu^{1,2}, Huarong Yang^{1,2}, Yong Qi¹, Xiong Deng¹, Him Zhang³, Yi Guo⁴, Qing Huang³, Jing Li³, Xiaoli Shi⁵, Zhi Song², Hao Deng^{1,2} *

1 Center For The Experimental Medicine, The Third Xiangya Hospital, Central University Of the South, Changsha, China, 2 Department Of Neurology, The Third Xiangya Hospital, Central University Of the South, Changsha, China, 3 Department Of Neurology, Xiangya Hospital, Central University Of the South, Changsha, China, 4 Department Of Physiology, Xiangya

The School Of Medicine, Central University Of the South, Changsha, China, 5 Department Of Gastroenterology, The Second Xiangya Hospital, Central University Of the South, Changsha, China

The summary The illness of Wilson (WD) it is an autosomal that the recessive ancestral disorder caused for mutations in the ATPase Cu² + transporting gene beta (ATP7B) of polipéptido. The detailed metabolism of pathology induced in copper in WD is incognito still. The mutations of the gene as well as the possible paths involved in the deficiency of the ATP7B it was documented. The gene of the ATP7B was analyzed for mutations in 18 families Chinese they Have somewhere around with WD direct putting in sequence. The viability of the cell and the analysis apoptosis of intrusion of the small part of the ATP7B RNA (siRNA) - the treated human cells of the carcinoma of the liver (HepG2) they were measured at 3 o'clock - 4,5-dimethylthiazol2-yl] - the test of bromide 2,5-diphenyltetrazolium (MTT) and Hoechst 33342 staining. Finally, the expression of the cell to B CLL / lymphoma 2 (BCL2), protein BCL2-associated (BAX of the X BCL2 associated, the

esterol the protein reguladora of the tie of the element 1 (SREBP1), and protein of maintenance of the minicromosoma 7 (MCM7) of ATP7B siRNA-treated siRNA it tried they were proven by the reaction in chain of the polymerase (PCR of real time) of real time and the analysis of the stain of the western novel. Twenty different mutations including four new mutations (p.Val145Phe, p.Glu388X, p.Thr498Ser and p.Gly837X) in the gene of the ATP7B they were identified in our families. The analysis Haplotype let him to be known that the founder's since four mutations effects (p.Arg778Leu, p.Pro992Leu, p.Ile1148Thr and p.Ala1295Val) they existed in these families. Transfection of cells HepG2 with ATP7B siRNA was in diminished expression of the mRNA for 86.3%, 93.1% and 90.8%, and it diminished protein levels for 58.5%, 85.5% and 82.1% at the 24, 48 and 72 hours, respectively (All P, 0.01). In the study of the revealed vitro that the apoptotic, cycle of the cell and path of lipid metabolism can be involved in the mechanism of WD. Our revealed results that the genetic cause of 18 Chinese families with WD and the deficiency ATP7B induces apoptosis they can be of imbalance in cycle of the cell and the path of metabolism of lípido. La citation: Gu S, Yang H, Qi AND, Deng X, Zhang L, et to the one. (2013) beginner ATPase Cu² + Transporting Beta Polypeptide Mutations in the Chinese Families with Wilson-La illness. PLoS ONE 8(7): e66526 doi:10.1371/journal.pone.0066526El writing boss: Matias A. Avila, University of

Navarrese School of Medicine and Center for Applied Medical Investigate (SUMMIT), Received EspañaMarzo 1, 2013; It accepted May 6, 2013; Published Julio 2, 2013 Private rooms all the rights: 2013 Gu Et To the one. This is an article of open access distributed under the conditions of the Creative Commons Attribution License, that which leaves the use irrestrict, the distribution, and the reproduction in any means, proveyesen to the source and original author is acreditado.La

financing: This study went to the one that support was given by the National Natural Science Foundation of China (81101339 and 81271921 for hard disk), the Fund Of Investigation for the Doctoral program of Higher education of China (20110162110026 for hard disk), the Fundamental Research Finances for the Central Universities (2011JQ014 for hard disk), the Fund de125 is Projected of the Third Xiangya Hospital of P.R. China (for SG), Sheng Hua Scholars Program of Central Fund South University, China (for hard disk), Construction for the Crucial Subjects of the Third Xiangya Hospital (for hard disk), Central South University, China. The backers didn't have paper in collection of study of the design, of data and analysis, decision to publish, or preparation of the escrito. Competing Interests: The authors have declared that none of the irreconcilable interests exist. E-mail: Hdeng008@yahoo.com

Introduction

The illness of Wilson (WD) it is a disorder recessive autosomal of the metabolism of the copper. The illness is due to the mutations in the gene beta transporter of ATPase Cu^{2+} (ATP7B) polipéptido, a cellular ATPase of copper acarreamiento. The incidence of WD among different populations oscillates from 1/30,000 to 1/100,000. The characteristic marks of the illness are the presence of symptoms to level of the liver, neurological alterations and the characteristic Ring of Kayser-Fleischer (K-F). The deficiency of ATP7B destabilizes the homeostasis of the copper, particularly inside

The liver, for largely diminishing the ability of copper surplus hepatocitos exporter for bile. The copper accumulation causes severe morphological and functional changes, including cirrhosis failure, of hepatitis and of the liver. A wide variability exists in clinical manifestation and age in the principle (of 3 for 70 years) of this illness, and the typical biochemical characteristics cannot always be present. Consequently,

the genetic analysis provides the most reliable potential for the previous one diagnostic, and the ready treatment 2. The genetic analysis reveals 506 different mutations at least, including bad-sense

And the mutations of absurdity, the suppressions and the inserts (<http://www.wilsonsdisease.med.ualberta.ca/database.asp>), but a detailed mechanistic understanding of pathology induced in copper in WD still lacks.

The knowledge of the distribution of particular mutations can help to design shortcuts for the genetic strategies of having sieved of WD. To evaluate the frequency of the mutations of the ATP7B in patient

Chinese Has with WD, to explore correlations of genotype-phenotype and possibly to discover the paths involved in the deficiency of the ATP7B, we hide to 18 families with WD and we inhibit the expression of the gene of the ATP7B in human cells of the carcinoma of the liver (HepG2).

Materials and Methods

The topics

Eighteen families Chinese Has WD (the Figure 1), consistent in 38 family members, and 100 the normal age and of the encounters ethnic unconnected controls (50 males and 50 females) they were enlisted in this study. The age average of principle of patients' illness was they were written by all the guardians or participant individuals in the patronage of the one smaller than age / children that the participants involved in the study. (it Figures 1. The pedigree believes of families WD (ONE) and (B) the sequences of the four new mutations. The arrow tips indicate changes of the nucleótido.

Genetic analysis

The reaction in chain Polymerasa (PCR) it amplified all the code re-

gions and boundaries intrón/exón of the gene of the ATP7B. The sequences of notes are available to petition (RefSeq NG _ 008806). The products PCR was soon after secuenciados in 3130 Genetic Analyzer. As he/she wants that WD is an autosomal recessive disorder with a dear frequency of the trasportador of 1/90 1, and the variant found in a patient it was considered as a polimorfismo apart from like a mutation if it exists like a homozygous statue in normal controls.

The analysis Haplotype was driven in sheltered families the same mutation with alone polimorfismos (SNPs) of the nucleotide including to rs1801243, rs1801244, rs1061472, rs732774, rs1801249, rs2282057 and rs9535795 putting in sequence.

The culture of the cell, transfección small RNA (siRNA) that interferes the extraction and RNA

The cells HepG2 (ATCC HB-8065, Virginia, USA) they were inside of wide culture

Modified Eagle the means of Dulbecco (DMEM, Gibco, Grandiose Island, New York) suplementado with 10% fetal serum disabled in heat of the L-Glutamine calf, of 1 penicillin / streptomycin% and of 1%. All the experiments were repeated at least three times. In the transiente of the vitro that the transfección was made as having described 3 previously. ATP7B siRNA was bought of Qiagen. The sequence of the target was 59-CCAATTGATATTGAGCGGTTA-39. Shortly, passage Cells 10 for 20 were used and they were sowed in confluency of 60% in badges of six wells or of 96 wells. The ATP7B siRNA and 5.0 ml HiPerFect Reagent (Qiagen, Melbourne, Australia) they were diluted in a final volume of 100 ml in Opti-MEM (Gibco, Grandiose Island, New York),

respectively, and carefully blended and incubated in the temperature of the room for 10 min, then 800 Opti-MEM ml was added for the mixture. The one mentioned transfección solution previously was covered with a layer above cells in a final concentration of 5 NM siRNA. Transfection of cells HepG2 with AllStars Negative

Control SiRNA (Qiagen, Melbourne, Australia) it served as a negative control. After the incubation of 12 hours in 37uC in presence of CO2 of 5%, 2 ml of half complete with 10% FBS was added for each one healthy of cells of the transfected to replace transfección solution.

The reaction in chain of the polimerasa (PCR of Real Time) of real time

The total ARNs was prepared and ADNc was synthesized using the game of the First Strand SuperScript (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) according to the maker's instructions. The tests of the cDNA were amplified by the following notes (the Table S1). PCR had finished 1 cDNA mg and 100 ng/mL of sense notes and of antisentido in a total volume of 20 mL.

Western Stain

The on cells for 90% the fork was harvested and lisadas in lysis shock. The protein (30-50 mg) it was heated in 95uC by 5 min, separated by SDS-PAGE and electroforeticamente he/she moved above membranes PVDF. The stains were blocked for 1 h in milk of 5% in TBST and incubated at night in 4uC with antibody of the rabbit ATP7B polyclonal (Novus Biologicals, Littleton, Colorado, USA), the antiesterol of rabbit of the minicromosoma of maintenance of protein 7 monoclonal (MCM7) of antibody (Millipore Biologicals, Billerica, Massachusetts, USA), of the rabbit the protein reguladora of the tie of the element 1 (SREBP1) antibody polyclonal (Santa Cruz Biotechnology Inc, Santa Cruz, CA, USA), B-Cell of the mouse CLL/lymphoma 2 (BCL2) antibody polyclonal

(Santa Cruz Biotechnology Inc, Santa Cruz, CA, USA), the antibody of protein of the X of BCL2-associate of the mouse polyclonal (Santa Cruz Biotechnology Inc, Santa Cruz, CA, USA) (BAX) and the antibody of b-actin of the mouse polyclonal (Santa Cruz Biotechnology Inc, Santa Cruz, CA, USA). The membrane was washed three times with PBS and then incubated for 1 h with

The diluted anticoncave of peroxidase-conjugate of the spicy radish of 1000 folds IgG (Amersham, Little Chalfont, Buckinghamshire, England) to detect to ATP7B, MCM7 and SREBP1, and antiraton of peroxidase-conjugate of the spicy radish IgG (Amersham, Little Chalfont, Buckinghamshire, England) to detect to BCL2, BAX and b-actin, respectively. The immunoreactive proteins was visualized using to enhanced chemiluminescence (Millipore Biologicals, Billerica, Massachusetts, USA).

Analysis of viability of the cell

HepG2 that the cells were sowed for well in a badges of 96 sources and incubated (CO₂ 37°C, of 5%) for 12 h, then transfected with 5 nM ATP7B siRNA for 24 h and recovery for 3 h with cell cultivated half. The copper sulfate (0, 50 and 200 µM; The sigma, St Louis, Missouri, USA) in the diverse concentration it was added for 24 hours. The sobrenadando was aspired and 200 µl that the means ml mixed with 3 ml 3 - [...] 4,5 - dimethylthiazol - 2 - yl - 2,5-diphenyltetrazolium The reagent of bromide (5 mg/ml) (MTT) it was added for each well. After a 3-h the incubation in 37°C, 200 µl of DMSO was added to dissolve the glasses of the formazan, and the absorbance it was measured then

490 nm using a Digiscan Microplate Reader 4. The wells without cells were used as empty spaces and they were sustraídos like antecedents of each one test. The results were expressed as a control percentage.

Identification and the quantification of cells of the apoptotic

The treated cells were spotted for 10 min with 1 µM Hoechst

33342 to evaluate nuclear morphology, and with AM 1 µM calcein and 2 µM propidium iodide (the PI) to evaluate integrity of the membrane. Approximately 100 cells were examined in each field in 2006 magnification, and at least five random fields were 4 selected.

Statistical analysis

MTT and tests of apoptosis of the cell were carried out had triplicated in three separate experiments. The statistical analysis was carried out using SPSS17.0. The results are presented as way 6 Dakota Of the South. The analysis of data was carried out using ANOVA of an it forms. The level of significant difference was determined in P, 0.05 and P, 0.01, so suitable.

Julio 2013 | Volume 8 | Issue 7 | e66526 4

PLOS A | the www.plosone.org

The new ATP7B Mutations in Chinese WD Families

17610 years (the years of the 2-41 of range) (the Table 1). All the patients were examined and diagnosed in the Third Xiangya Hospital. Their evaluations consisted of medical history, recognition medical, rigorous examinación in the branch oftalmológica, abdominal ultrasonido, live function tests, copper of serum and ceruloplasmina, and even copper urinals in 24 hours. The directive meeting Third Xiangya Hospital Institutional Review approved this proposal: The identification of the Mutation of the Gene of the Illness of Wilson, after the Declaration of Helsinki. The informed consents The mutation analysis

Thirty six put in sequence variants, including 16 polimorfismos (7 new polimorfismos: c.411C.A (p.Ser137Ser), c.2289C.T (p.Phe763Phe) c.2502C.G (p.Val834Val) c.3973C.T (p.Leu1325Leu), c.3999G.T (p.Leu1333Leu), IVS8 +26A.G, and IVS8 +27G.A), in the ATP7B the gene was observed by procorbatines 18 cribadores of our 18 families

Chinese they Have with WD 6 (the Figure 1A). Twenty mutations, mutations 3 inclusive (p.Ser105X, p.Gln388X and p.Gly837X) of absurdity, a suppression mutation (c.2659delG), a mutation of the connection (c.1708-1G.C) and

15 bad-feel mutations (p.Val145Phe, p.Thr498Ser, p.Asp765Gly, p.Arg778Leu p.Pro840Leu p.Gly869Arg p.Alala874Pro, p.Thr888Pro p.Thr935Met p.Pro992Leu p.Asp1047Val, p.Ile1148Thr, p.Glu1173Lys, p.Alala1295Val and p.Arg1320Ser) it was identified for further on analysis of these variants in 100 normal controls (All That That the new mutations and the variants included in the article he/she had been a correspondent to S2-4 NCBI, Table).

Among these mutations, Four (p.Val145Phe, p.Gln388X, p.Thr498Ser and p.Gly837X) of them it is new mutations of the gene of the ATP7B 6-8 (the Figure 1B).

Three homozygous mutations and 15 mutations made up of heterozygous were found in procorbatines of 2 consan-guinity and 16 families of little consanguinity, respectively. The more analysis of family members demonstrated that the homozygous or the mutations made up of heterozygous in the gene of the ATP7B were the cause of WD in our families. The alone mutation of heterozygous in one of the two copies of the gene of the ATP7B was insufficient to cause this disorder, consistent with a loss of mechanism of function of the mutations of the ATP7B.

Analysis Haplotype

The analysis Haplotype of families different with the same mutation let him to be known that the undoubtedly the founder makes for p.Arg778Leu (Family M1279, M1524, M1841, M2621 and M4056), the mutations p.Pro992Leu (Family M1031, M1038, M1623, M1841, M1856, M4061, M4062 and M4174), p.Ile1148Thr (Family M1807

and M1856) and p.Alala1295Val (Family M41 and M1407) they existed in these families (the data non exteriorizados).

In effects of the vitro of silenciamiento of the ATP7B

Compared for AllStars Negative siRNA Control the treated cells, the transfección of cells HepG2 with 5 NM ATP7B siRNA was in diminished expression of the mRNA for 86.3%, 93.1% and 90.8% (All P, 0.01; it Figures 2) and the diminished protein demolishes for 58.5%, 85.5% and 82.1% at the 24, 48 and 72 hours, respectively (All P, 0.01; The 3A of the figure; B). there was not significant difference for mRNA or the protein expression among control siRNA AllStars Negative it not treated cells and cells tried at the 24, 48 and 72 hours (All P 0.05). being incubated with 5 NM ATP7B siRNA for 48 hours, the viability of the cell diminished by 17.2% and 16.6% (P, 0.05 (in comparison with not treated cells and siRNA AllStars Negative Control treated cells, respectively) for analysis MTT; It figures 4).

Using the same method of cells incubation, of approximately 5.6% of they experienced to apoptosis (the Figure 5).

To examine the combined effects of deficiency of the ATP7B and the copper, the cells HepG2 was treated with 5 NM ATP7B siRNA for

48 hours and then exposed for 50 and 200 mm of copper sulfatan for

24 hours. The exhibition for 50 that the sulfate of copper mm further on reduced the viability of the cell for 53.3%, in comparison with siRNA AllStars Negative Control treated cells scatteredly (P, 0.05), and for 44.0% in comparison with the treatment ATP7B siRNA scatteredly (P, 0.05). The viability of the cell diminished more obviously when the cells of ATP7B-deficient were exposed to the superior concentration of copper sulfate (P, 0.05) in comparison with siRNA AllStars Negative Control the cells tried scatteredly (P, 0.05 (diminished by 79.8% for 200

mm), and for 77.6% in comparison with the treatment ATP7B siRNA scatteredly; It figures 4).

Apoptosis increased for 17.3% and 24.6%, respectively, when the cells were to the overdraft for 50 mm and 200 the sulfate of copper mm (P, 0.05; it Figures 5). The treatment ATP7B siRNA (5 NM) apoptosis induced in copper accompanying the highest dose in copper sulfate also increased (the Figure 5).

Effect of ATP7B censoring in apoptosis, cycle of the cell and the lípido metabolism

To determine if treatment ATP7B siRNA can alter translation

Of he/she apoptosis-relates the proteins, the expression of the BCL2 and BAX they were reserved. The analysis RT-PCR of time real exteriorizado that the expression BCL2 mRNA falls for 90.8%, 95.4% and 96.1% after cells HepG2 they were treated respectively with ATP7B siRNA for 24 h, 48 h and 72 h, in comparison with AllStars Negative Control that the siRNA treated cells (All P, 0.05). while the expression BAX increased somewhere around of 5.9 pleats

Mutation analysis

Thirty six put in sequence variants, including 16 polimorfismos (7 new polimorfismos: c.411C.A (p.Ser137Ser), c.2289C.T (p.Phe763Phe) c.2502C.G (p.Val834Val) c.3973C.T (p.Leu1325Leu), c.3999G.T (p.Leu1333Leu), IVS8 +26A.G, and IVS8 +27G.A), in the ATP7B the gene was observed by procorbatines 18 cribadores of our 18 families Chinese they Have with WD 6 (the Figure 1A). Twenty mutations, mutations 3 inclusive (p.Ser105X, p.Gln388X and p.Gly837X) of absurdity, a suppression mutation (c.2659delG), a mutation of the connection (c.1708-1G.C) and 15 bad-feel mutations (p.Val145Phe, p.Thr498Ser,

p.Asp765Gly, p.Arg778Leu p.Pro840Leu p.Gly869Arg p.Ala874Pro, p.Thr888Pro p.Thr935Met p.Pro992Leu p.Asp1047Val, p.Ile1148Thr, p.Glu1173Lys, p.Ala1295Val and p.Arg1320Ser) it was identified for further on analysis of these variants in 100 normal controls

(All That That the new mutations and the variants included in the article he/she had been a correspondent to S2-4 NCBI, Table). Among these mutations, Four (p.Val145Phe, p.Gln388X, p.Thr498Ser and

p.Gly837X) of them it is new mutations of the gene of the ATP7B 6-8 (the Figure 1B). Three homozygous mutations and 15 mutations made up of heterozygous were found in procorbatines of 2 consan-guinity and 16 families of little consanguinity, respectively. The more analysis of family members demonstrated that the homozygous or the mutations made up of heterozygous in the gene of the ATP7B were the cause of WD in our families. The alone mutation of heterozygous in one of the two copies of the gene of the ATP7B was insufficient to cause this disorder, consistent with a loss of mechanism of function of the mutations of the ATP7B.

Analysis Aplotipo

The analysis Aplotipo of families different with the same mutation let him to be known that the undoubtedly the founder makes for p.Arg778Leu (Family M1279, M1524, M1841, M2621 and M4056), the mutations p.Pro992Leu (Family M1031, M1038, M1623, M1841, M1856, M4061, M4062 and M4174), p.Ile1148Thr (Family M1807 and M1856) and p.Ala1295Val (Family M41 and M1407) they existed in these families (the data non exteriorizados).

In effects of the vitro of silenciamiento of the ATP7B

Compared for AllStars Negative siRNA Control the treated cells, the

transfección of cells HepG2 with 5 NM ATP7B siRNA was in diminished expression of the mRNA for 86.3%, 93.1% and 90.8% (All P, 0.01; it Figures 2) and the diminished protein demolishes for 58.5%, 85.5% and 82.1% at the 24, 48 and 72 hours, respectively (All P, 0.01; The 3A of the figure; B). there was not significant difference for mRNA or the protein expression among control siRNA AllStars Negative it not treated cells and cells tried at the 24, 48 and 72 hours (All P

0.05). being incubated with 5 NM ATP7B siRNA for 48 hours, the viability of the cell diminished by 17.2% and 16.6% (P, 0.05 (in comparison with not treated cells and siRNA AllStars Negative Control treated cells, respectively) for analysis MTT; It figures 4). Using the same method of cells incubation, of approximately 5.6% of they experienced to apoptosis (the Figure 5).

To examine the combined effects of deficiency of the ATP7B and the copper, the cells HepG2 was treated with 5 NM ATP7B siRNA for

48 hours and then exposed for 50 and 200 mm of it Figures 3. The silenciamiento effects ATP7B siRNA in expressions of proteins ATP7B, BCL2, BAX, SREBP1 and MCM7 in cell HepG2. (One) the analysis of the stain of the western novel of ATP7B, BCL2, BAX, SREBP1 and MCM7 in the treatment of the group of followers of cells HepG2 with siRNA to which you pointed and AllStars Negative Controls siRNA for 24, 48, and b-actin 72 h. it was shown under as loading control.

The protein levels of (B) ATP7B, (C) BCL2, (D) BAX, (AND) SREBP1 and (F) MCM7 was quantified by densitometry and the expression is exteriorizada like arbitrary units.

The statistical differences for the expression of the proteins among groups ATP7B siRNA transfected and groups of the siRNA AllStars Ne-

gative Control is indicated as * (P, 0.05), or ATP7B siRNA group non treaty is indicated as #(P, 0.05).

The doi:10.1371/journal.pone.0066526.g003

Respectively being compared to that of the AllStars Negative siRNA Control the treated cells (All P, 0.05). Consistently, the stain of the western novel demonstrated that the BCL2 diminished for 54.6%, 19.3% and 3.1%, and BAX to 1.8-fold increased, 1.7 pleat and 3.2 bend for 24 h, 48 h and

72 h (the Figure 3A, C, D). These results point out that silencing ATP7B siRNA induced a decrease in the expression of the BCL2, and an increment in the expression BAX, indicative of apoptosis.

Previous in data of the alive one that the machinery cyclist of the suggested cell and the lípido metabolism copper affection were selectively it is overloaded in mice *Atp7b2/2* 9-11. Consequently, to explore possible mechanisms in human, we examine the silenciamiento effects ATP7B siRNA in the gene expression related in cycle of the cell (s) and the lípido the gene related in metabolism (s). The mRNA evens of SREBP1, a lípido gene related in metabolism, was significantly diminished by 49.7%, 59.9% and 80.0% in the silenced cells ATP7B siRNA at the 24, 48 and 72 hours

Debate

The illness of Wilson, is a genetic disorder of copper metabolism, he/she is due to the mutations in the gene of the ATP7B. The illness has diversity significant fenotípicamente, and it happens thoroughly in all the ethnic populations 12. The fenotipo of usually apparent WD as a range or a spectrum, and the clinical presentations include disorders of alive illness, neuropsychiatric, and other characteristics (hematologic, renal, etc). The patients affected in our families began to make classic

symptoms of WD with hepatic or neurological characteristics, and K-F to play the bell, of years of the 2-41 adults. Our cases also shared similar clinical characteristics to other cases of the ATP7B, including beneficial answer to D-Penicillamine 13. The principle age is similar inside sibships in our study (the Family M41 and Family M1279), that which can be attributed at the 14 of similar genetic bottom. All patients had hepatic illnesses, while only 60% (12/20) of patients he/she had neurological presentations as the previous manifestations. It was assumed that although the hepatic presentation means more gravely it disordered the function of the ATP7B, the genes of the modifier, as the gene 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, the environmental factors, like nutritious taking of copper, the contagious illness, the drug and the toxin, and other factors epigenéticos should be in it plays in

the global expression of the phenotypic of WD in individuals 15,16. We find that three mutations homozygous ATP7B and 15 complicate heterozygous mutations in 2 pedigrees of consanguinity and 16 pedigrees of little consanguinity, respectively. Four of these 20 mutations are new. Among the new mutations identified in this study, p.Val145Phe was present in two compound patients (sib) of heterozygous and its not affected mother was in heterozygous state (M1279). p.Thr498Ser was found in a female patient WD 20 years old (M1038, II:1) with compound mutations (p.Thr498Ser and p.Pro992-Leu) of heterozygous, and the age in the principle were 12 years with neurological presentation. Combine The heterozygous The ATP7B The mutations

Respectively, compared with that of siRNA AllStars Negative Control they treated cells (P, 0.05). Consistently, the protein grades were diminished by 42.7%, 52.2% and 94.9%, respectively. The levels of the mRNA of the MCM7, a gene related in cycle of the cell, they were significantly diminished by 89.2%, 95.1% and 95.5%, and the levels of protein of the MCM7

were significant diminished by 32.8%, 92.4% and 93.6% in 24, 48 and 72 hours, respectively (P, 0.05; The figure 3A, AND, F). (p.Gly837X/p.Pro992Leu) it was found in a female WD 18 years old (M1031, II:1)

presented with illness of the liver in the principle age of 2 years of age, the most previous reported principle age. All these four new mutations were not detectables in 100 normal controls. Some proposed informations that the previous principle of illness of the severe liver studies with frameshift or mutations of absurdity 17. However, our study doesn't confirm that, consistent with other informations 18,19. The mutation Homozygous Pro992Leu, probably the scarce phosphorylaci3n, it was found in a 36 year-old female patient, she developed vomit and abdominal pain in the 18 year-old age, quickly it progressed for the intense failure of the liver and he/she received urgent trasplantaci3n of the liver. In the neurological examinaci3n, the abnormal movement of involun-tary, the way of walking festinating, dysmetria and small bilateral tremor of intention in knee to the check and the finger to smell the experimentation, dysdiadocho-kinesis, and to examine dysarthria was opposing.

The mutation Homozygous Ile1148Thr, prospective to deteriorate the function of the protein somewhere around WD to alter the secondary structure of the knot ATP, it was found in a 43 year-old female with both manifestations hepatic neurologic and. She developed abdominal pain and predispose in more 41 years, and the abnormal rigidity, the bilateral small static tremor and dysarthria were found in the neurological examinaci3n. Although the consanguineous marriage was refused, the parents of the same town and the identical haplotype among the parents that are of the same town point out that the mutation can be ancestral of oneself ancestor. The mutation Homozygous P.Alala1295Val, found in the region of the hinge of trifosfato of the ade-

nosine (ATP) conserved, it was found in a female with hepatic manifestation as previous symptoms, confirming the association among the homozygous mutation in the region of the hinge ATP of ATP7B and hepatic phenotype 20. p.

The mutations Arg778Leu and p.Pro992Leu, were opposing with high frequencies of the allele in form WD Asia 1, and some similar high frequencies of the allele (15% for p. Arg778Leu and 22.5% for p.Pro992Leu) it was found in our study. The analysis haplotype interestingly, proposed that the different pedigree exists founder it makes for mutations p.Arg778Leu, p.Pro992Leu, p.Ile1148Thr and p.Ala1295Val, suggesting these mutations cannot be found in a spicy place of mutation but due to founder it makes.

Several study rooms suggest that an alone mutation of the ATP7B can cause

WD 1. Inside the few patients in who only a mutation heterozygous ATP7B was detected. It is possible that a second mutation escapes identification for the used methods or that some mutations in heterozygous forms are to cause illness 1,4. However, in our study, none of the heterozygous transportadores was affected, consistent with function loss like the underlying molecular mechanism of mutations of the ATP7B in WD. Consequently, the caution should be exercised in the interpretation in heterozygous ways in individuals WD.

Our study points out that the silenciamiento of the gene of the ATP7B can

Efficiently inhibit endogenous expression of ATP7B mRNA and the protein. The deficiency of the ATP7B can reduce viability of the cell for apoptosis inductores in cells HepG2. The deficiency of the ATP7B, coupled with exhibition for copper, it can foment they exasperate apoptosis in a dependent way in the dose for copper.

The increased expression BAX and the diminished expression of the BCL2 in cells HepG2 tried with correlative ATP7B siRNA with viability of the reduced cell and apoptosis.

Our discovery of the reduced expression of SREBP1 and MCM7 mRNA and protein for the silenciamiento of the ATP7B in cells HepG2 provides test that the deficiency of the gene of the ATP7B is involved in the initiation of the lípido metabolism and the cell they recycle path, although the precise mechanism is ignored. The SREBP1 is a fundamental regulator of biosynthesis of acid of greasy desaturación, of elongation and phospholipid. Our results of diminished expression of SREBP1 mRNA and the protein for the inhibition of the ATP7B are consistent with the discoveries in a recent publication of 45 patient WD with the inferior levels of total cholesterol and the cholesterol LDL was compared with the control group 21, and it reduced expression of the SREBP1 in liver of devastating mice Atp7b 22.

The MCM7 is involved in replicativo licensing and the synthesis of DNA 23. In contrast to our result, MCM7 was previously identified as a gene on-expressed in the liver of devastating mouse Atp7b in cDNA microarray he/she studies 22. However, our discoveries of deceased expression of the MCM7 in cells of deficiency of the ATP7B are consistent with the previous observation of on-expression of MCM7 in cancers [24 - 26], which the opposed end is for apoptosis.

The harmful effects of silenciamiento of the ATP7B in hepatocytes can be attributed to their paper in promoting generation it reactivates of oxygen species for accumulation Cu^{2+} + induced oxidation of biomolecules like lípidos, proteins, and nucleic acids 27,28.

In summary, 4 new mutations were identified in our study and apoptosis they can be of ATP7B imbalance induced in deficiency in cycle of

the cell and the path of lípido metabolism. The results add data for the spectrum of the mutations in the gene of the ATP7B in population Chinese they Have.

Supporting Information

The table S1 List of notes RT-PCR of real time.

(DOCTOR)

The table S2 Polymorphisms detected in illness chromosomes Chinese Wilson.

(DOCTOR)

The table S3 Mutations detected in illness chromosomes Chinese Wilson.

(DOCTOR)

The numbers of agreement of the table S4 GenBank

(DOCTOR)

The acceptances

We would like to thank to the patients and the families to participate of our study.

Author's Contributions

Conceived and designed the experiments: THE HARD DISK SG HY. Carried out the experiments: SG HY YQ XD. Analyzed the data: SG LZ YG XS. / the contributed analysis of reagent / materials work: QH JL ZS. He/she wrote the writing: The hard disk SG. The critical revision of the writing: THE HARD DISK SG ZS.

References

1. Margarit AND, Bach V, Go ´mez D, Bruguera M, Jara P, et to the

one. (2005) the analysis illness Mutation Wilson in the identification demographic Spaniard of a prevalent substitution and eight new mutations in the gene of the ATP7B. The Jineta Of the Clin 68: 61 - 68.

2. Kenney SM, variation database Cox DW Sequence (2007) for the transporter of illness copper Wilson, ATP7B. Buzzing Mutat 28: The 1171-1177.

3. Mangala LS, Zuzel V, Schmandt R, Leshane is, Halder JB, et to the one. (2009) Therapeutic pointing to of ATP7B in ovarian carcinoma. The Res15 Of Cancer Of the Clin: The 3770-3780.

4. Deng H, Him WD, Hunter CB, Mejía N, Xie WJ, et to the one. (2007) A Family with the Disease of Parkinson, small essential tremor, the Palsy of Bell and the mutations parkin. Arch to neurol 64: The 421-424.

5. the k Ferenci P, Excrement, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, et to the one. (2003) the classification Diagnosis and phenotypic of the illness of Wilson. Liver Int 23: 139 - 142.

6. the k Nanji Mississippi, Nguyen Vermont, Kawasoe JH, Inui, Endo F, et to the one. (1997) Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with illness Wilson. It is Jineta Of Buzzing Of The J 60: The 1423-1429.

7. the TO Yamaguchi of TO, Matsuura, Arashima S, Kikuchi AND, K Kikuchi (1998) Mutations of gene of the ATP7B in illness Wilson in Japan: The identification of nine mutations and crystalline founder's lack make in a Japanese population. Buzzing Mutat Suppl 1: S320-322.

8. the Linguistic Computacional Mak CM, Lam CW, Tam S, Lai, Chan LY, et to the one. (2008) the analysis 65 illness patients' Mutational Wilson in Chinese of Hong Kong: The new identification of 17 The mutations and their genetic heterogeneity. The Publication Of Hum Genet

53: The 55-63.

9. the strong flavor Z, Gasperkova D, Xu J, Baillie R, Lee JH, et to the one. (2000) the deficiency Copper induces transcription greasy liverwort of the gene of the acid synthase in rats increasing the nuclear content of esterol mature protein reguladora of the tie of the element 1. J Nutr 130: The 2915-2921.

10. Huster D, Purnat TD, Burkhead JL, M, Fiehn Grate OR, et to the one. The copper (2007) High selectively it alters lípido metabolism and machinery cyclist of the cell in the pattern of the mouse Of illness Wil-son. J Biol Chem 282: The 8343-8355.

11. M, Huster grate D, Vogt S, Schirrmeister W, Burkhead JL, et to the one. (2010) the illness Wilson in a level of the alone cell: Trafficking in-tracelular of coppers activates specific answers in compartment in hepa-tocytes. J Biol Chem 285: The 30875-30883.

12. Schilsky ML, TO Ala (2010) Genetic experiencing for illness Wilson: The readiness and the utility. The Representative Curr Gastroenterol 12: The 57-61.

13. Horslen S, correlation of the Genotype Phenotype Hahn SH (2010) in illness Wilson. J Clin Gastroenterol 44: The 387-388.

14. Linn FH, Houwen RH, vehicle tows recovered Hattum J, vehicle tows recovered der Kleij S, monoterapia of zinc of sole right of term of the vehicle tows recovered Erpecum KJ Long (2009) in symptomatic ill-ness Wilson: Experience in 17 patients. Hepatology 50: The 1442-1452.

15. The TO Gromadzka G, Rudnicka M, Chabik G, Przyby ³ kowski, the variability of the TO Cz ³ onkowska Genetic (2011) in the affections of the gene methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) the clinical ex-pression of the Disease of Wilson. J Hepatol 55: The 913-919.

16. Nicastro AND, Loudianos G, Zancan L, D'Antiga L, Maggiore G, et to the one. (2009) the correlation of the Genotype Phenotype in Italian children with the illness of Wilson. J Hepatol 50: The 555-561.

17. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, Bochow B, M, et to the one Rotated. (2005) Frameshift and mutations of absurdity in the ge-ne for ATPase7B are associated With severe deterioration of copper metabolism and with a previous clinical manifestation of the illness of Wilson. The Jineta Of the Clin 68: The 524-532.

18. Deguti MM, Genschel J, Cancado THE, Barbosa ER, Bochow B, et to the one. (2004) the illness Wilson: The new mutations in the ge-ne of the ATP7B and the clinical correlation in Brazilian patients. Buz-zing Mutat 23: 398.

19. The analysis Vrabelova S, Letocha OR, Borsky M, Kozak L Mu-tation (2005) of the gene of the ATP7B and the correlation of the / genotype phenotype in 227 patients with illness Wilson. Jineta Of the Mol Metab 86: The 277-285.

20. The k Barada, The-Atrache M, The-Hajj II, K Rida, The-Hajjar J, et to the one. (2010) the mutations Homozygous in the ATP conser-ved engonzan region of the illness gene Wilson: The association with illness of the liver. J Clin Gastroenterol 44: The 432-439.

21. The TO M, Czonkowska, Rotated Pulawska M, Swiderska M, Tarnacka B, et to the one. (2000) the level of lípidos of serum, AND of vitamin and the low oxidation of the lipoprotein of density in the pa-tients of illness of Wilson. Eur J Neurol 7: The 491-494.

22. Him the K, Chen Z, Ma AND, Bread AND (2011) Identification of high copper the receptive path of the target in devastating liver Atp7b of the mouse for GSEA in sets of data of the microarray. The Chro-mosome Of the Mamm 22: The 703-713.

23. The alternating current Ota T, Clayton, the German mark Minot, Shridhar V, Hartmann LC, et to the one. (2011) the maintenance protein Minichromosome 7 as a factor potential prophet for progression-freesurvival in serous carcinomas of superior quality of the ovary. The TO The last Pathol 24: The 277-287.

24. The k Fujioka S, Shomori, the K Nishihara of K, Yamaga, the K Nosaka, et to the one. (2009) Expression of maintenance of the minicromosoma 7 (MCM7) in carcinomas smalllung adeno (pT1): The implication prophet. The Lung Cancer 65: The 223-229.

25. Saydam OR, Senol OR, tuberculosis of Schaaaj-Visser, TV Pham, Piersma SR, et to the one. The protein (2010) Comparative profiling reveals proteins of maintenance of the minicromosoma (MCM) as new potential tumor Markers for meningiomas. J Proteome Head 9: The 485-494.

26. The k Shigehara, Sasagawa T, Kawaguchi S, Nakashima T, Shimamura M, et to the one. The paper (2011) Etiológico of human infection of papillomavirus in carcinoma of the bladder. The cancer 117: The 2067-2076.

27. Atwood CS, Huang X, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI (1999) free fanatics' Role and the metal ions in the patogenesis of illness of Alzheimer. Found ions Biol Syst 36: The 309-364.

28. Sayre LM, Perry G, Atwood CS, Smith Massachusett (2000) The paper of metals in illnesses of the neurodegenerative. That of the cell Mol Biol (Noisy-he-he-Grand) 46: The 731-741.

The royalty of PLoS ONE is the property of the Public Library of Science and its content cannot be copied or to the one that an email was sent for multiple places or I can travel quickly for a listserv without by mail urgent the written permission of the royalty handle. However, the users can write in printing letters, they can make a download, or they

can send electronic articles by mail for the individual useUsing the same method of cells incubation, of approximately 5.6% of they experienced to apoptosis (the Figure 5).

To examine the combined effects of deficiency of the ATP7B and the copper, the cells HepG2 was treated with 5 NM ATP7B siRNA for

48 hours and then exposed for 50 and 200 mm of copper sulfatan for 24 hours. The exhibition for 50 that the sulfate of copper mm further on reduced the viability of the cell for 53.3%, in comparison with siRNA AllStars Negative Control treated cells scatteredly (P, 0.05), and for 44.0% in comparison with the treatment ATP7B siRNA scatteredly (P, 0.05). The viability of the cell diminished more obviously when the cells of ATP7B-deficient were exposed to the superior concentration of copper sulfate (P, 0.05) in comparison with siRNA AllStars Negative Control the cells tried scatteredly (P, 0.05 (diminished by 79.8% for 200 mm), and for 77.6% in comparison with the treatment ATP7B siRNA scatteredly; It figures 4).

Apoptosis increased for 17.3% and 24.6%, respectively, when the cells were to the overdraft for 50 mm and 200 the sulfate of copper mm (P, 0.05; it Figures 5). The treatment ATP7B siRNA (5 NM) apoptosis induced in copper accompanying the highest dose in copper sulfate also increased (the Figure 5).

Effect of ATP7B censoring in apoptosis, cycle of the cell and the lípido metabolism

To determine if treatment ATP7B siRNA can alter translation

Of he/she apoptosis-relates the proteins, the expression of the BCL2 and BAX they were reserved. The analysis RT-PCR of time real exteriorizado that the expression BCL2 mRNA falls for 90.8%, 95.4% and 96.1% after cells HepG2 they were treated respectively with ATP7B

siRNA for 24 h, 48 h and 72 h, in comparison with AllStars Negative Control that the siRNA treated cells (All P, 0.05). while the expression BAX increased somewhere around of 5.9 pleats

Mutation analysis

Thirty six put in sequence variants, including 16 polimorfismos (7 new polimorfismos: c.411C.A (p.Ser137Ser), c.2289C.T (p.Phe763Phe) c.2502C.G (p.Val834Val) c.3973C.T (p.Leu1325Leu), c.3999G.T (p.Leu1333Leu), IVS8 +26A.G, and IVS8 +27G.A), in the ATP7B the gene was observed by procorbatines 18 cribadores of our 18 families Chinese they Have with WD 6 (the Figure 1A). Twenty mutations, mutations 3 inclusive (p.Ser105X, p.Gln388X and p.Gly837X) of absurdity, a suppression mutation (c.2659delG), a mutation of the connection (c.1708-1G.C) and 15 bad-feel mutations (p.Val145Phe, p.Thr498Ser, p.Asp765Gly, p.Arg778Leu p.Pro840Leu p.Gly869Arg p.Ala874Pro, p.Thr888Pro p.Thr935Met p.Pro992Leu p.Asp1047Val, p.Ile1148Thr, p.Glu1173Lys, p.Ala1295Val and p.Arg1320Ser) it was identified for further on analysis of these variants in 100 normal controls

(All That That the new mutations and the variants included in the article he/she had been a correspondent to S2-4 NCBI, Table). Among these mutations, Four (p.Val145Phe, p.Gln388X, p.Thr498Ser and

p.Gly837X) of them it is new mutations of the gene of the ATP7B 6-8 (the Figure 1B). Three homozygous mutations and 15 mutations made up of heterozygous were found in procorbatines of 2 consanguinity and 16 families of little consanguinity, respectively. The more analysis of family members demonstrated that the homozygous or the mutations made up of heterozygous in the gene of the ATP7B

were the cause of WD in our families. The alone mutation of heterozygous in one of the two copies of the gene of the ATP7B was insufficient to cause this disorder, consistent with a loss of mechanism of function of the mutations of the ATP7B.

Analysis Aplotipo

The analysis Aplotipo of families different with the same mutation let him to be known that the undoubtedly the founder makes for p.Arg778Leu (Family M1279, M1524, M1841, M2621 and M4056), the mutations p.Pro992Leu (Family M1031, M1038, M1623, M1841, M1856, M4061, M4062 and M4174), p.Ile1148Thr (Family M1807 and M1856) and p.Ala1295Val (Family M41 and M1407) they existed in these families (the data non exteriorizados).

In effects of the vitro of silenciamiento of the ATP7B

Compared for AllStars Negative siRNA Control the treated cells, the transfección of cells HepG2 with 5 NM ATP7B siRNA was in diminished expression of the mRNA for 86.3%, 93.1% and 90.8% (All P, 0.01; it Figures 2) and the diminished protein demolishes for 58.5%, 85.5% and 82.1% at the 24, 48 and 72 hours, respectively (All P, 0.01; The 3A of the figure; B). there was not significant difference for mRNA or the protein expression among control siRNA AllStars Negative it not treated cells and cells tried at the 24, 48 and 72 hours (All P

0.05). being incubated with 5 NM ATP7B siRNA for 48 hours, the viability of the cell diminished by 17.2% and 16.6% (P, 0.05 (in comparison with not treated cells and siRNA AllStars Negative Control treated cells, respectively) for analysis MTT; It figures 4). Using the same method of cells incubation, of approximately 5.6% of they experienced to apoptosis (the Figure 5).

To examine the combined effects of deficiency of the ATP7B and the copper, the cells HepG2 was treated with 5 NM ATP7B siRNA for

48 hours and then exposed for 50 and 200 nm of it Figures 3. The silencing effects ATP7B siRNA in expressions of proteins ATP7B, BCL2, BAX, SREBP1 and MCM7 in cell HepG2. (One) the analysis of the stain of the western blot of ATP7B, BCL2, BAX, SREBP1 and MCM7 in the treatment of the group of followers of cells HepG2 with siRNA to which you pointed and AllStars Negative Controls siRNA for 24, 48, and β -actin 72 h. it was shown under as loading control.

The protein levels of (B) ATP7B, (C) BCL2, (D) BAX, (AND) SREBP1 and (F) MCM7 was quantified by densitometry and the expression is exteriorized like arbitrary units.

The statistical differences for the expression of the proteins among groups ATP7B siRNA transfected and groups of the siRNA AllStars Negative Control is indicated as * (P, 0.05), or ATP7B siRNA group non treated is indicated as # (P, 0.05).

The doi:10.1371/journal.pone.0066526.g003

Respectively being compared to that of the AllStars Negative siRNA Control the treated cells (All P, 0.05). Consistently, the stain of the western blot demonstrated that the BCL2 diminished for 54.6%, 19.3% and 3.1%, and BAX to 1.8-fold increased, 1.7 fold and 3.2 fold for 24 h, 48 h and

72 h (the Figure 3A, C, D). These results point out that silencing ATP7B siRNA induced a decrease in the expression of the BCL2, and an increment in the expression BAX, indicative of apoptosis.

Previous in data of the alive one that the machinery cyclist of the suggested cell and the lipid metabolism copper affection were selectively it is overloaded in mice *Atp7b2/2* 9-11. Consequently, to explore possible mechanisms in human, we examine the silencing

effects ATP7B siRNA in the gene expression related in cycle of the cell (s) and the lipid the gene related in metabolism (s). The mRNA levels of SREBP1, a lipid gene related in metabolism, was significantly diminished by 49.7%, 59.9% and 80.0% in the silenced cells ATP7B siRNA at the 24, 48 and 72 hours

Debate

The illness of Wilson, is a genetic disorder of copper metabolism, he/she is due to the mutations in the gene of the ATP7B. The illness has diversity significant phenotypically, and it happens thoroughly in all the ethnic populations 12. The phenotype of usually apparent WD as a range or a spectrum, and the clinical presentations include disorders of liver illness, neuropsychiatric, and other characteristics (hematologic, renal, etc). The patients affected in our families began to make classic symptoms of WD with hepatic or neurological characteristics, and K-F to play the bell, of years of the 2-41 adults. Our cases also shared similar clinical characteristics to other cases of the ATP7B, including beneficial answer to D-Penicillamine 13. The principle age is similar inside sibships in our study (the Family M41 and Family M1279), that which can be attributed at the 14 of similar genetic bottom. All patients had hepatic illnesses, while only 60% (12/20) of patients he/she had neurological presentations as the previous manifestations. It was assumed that although the hepatic presentation means more gravely it disordered the function of the ATP7B, the genes of the modifier, as the gene 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, the environmental factors, like nutritious taking of copper, the contagious illness, the drug and the toxin, and other factors epigenéticos should be in it plays in the global expression of the phenotypic of WD in individuals 15,16. We find that three mutations homozygous ATP7B and 15 complicate heterozygous mutations in 2 pedigrees of consanguinity and 16 pedigrees of little consanguinity, respectively. Four of these 20 mutations are new. Among the new mutations identified in this study,

p.Val145Phe was present in two compound patients (sib) of heterozygous and its not affected mother was in heterozygous state (M1279). p.Thr498Ser was found in a female patient WD 20 years old (M1038, II:1) with compound mutations (p.Thr498Ser and p.Pro992-Leu) of heterozygous, and the age in the principle were 12 years with neurological presentation. Combine The heterozygous The ATP7B The mutations

Respectively, compared with that of siRNA AllStars Negative Control they treated cells (P, 0.05). Consistently, the protein grades were diminished by 42.7%, 52.2% and 94.9%, respectively. The levels of the mRNA of the MCM7, a gene related in cycle of the cell, they were significantly diminished by 89.2%, 95.1% and 95.5%, and the levels of protein of the MCM7 were significant diminished by 32.8%, 92.4% and 93.6% in 24, 48 and 72 hours, respectively (P, 0.05; The figure 3A, AND, F). (p.Gly837X/p.Pro992Leu) it was found in a female WD 18 years old (M1031, II:1) presented with illness of the liver in the principle age of 2 years of age, the most previous reported principle age. All these four new mutations were not detectables in 100 normal controls. Some proposed informations that the previous principle of illness of the severe liver studies with frameshift or mutations of absurdity 17. However, our study doesn't confirm that, consistent with other informations 18,19. The mutation Homozygous Pro992Leu, probably the scarce phosphorylaci3n, it was found in a 36 year-old female patient, she developed vomit and abdominal pain in the 18 year-old age, quickly it progressed for the intense failure of the liver and he/she received urgent trasplantaci3n of the liver. In the neurological examinaci3n, the abnormal movement of involun-tary, the way of walking festinating, dysmetria and small bilateral tremor of intention in knee to the check and the finger to smell the experimentation, dysdiadocho-kinesis, and to examine dysarthria was oppo-

sing.

The mutation Homozygous Ile1148Thr, prospective to deteriorate the function of the protein somewhere around WD to alter the secondary structure of the knot ATP, it was found in a 43 year-old female with both manifestations hepatic neurologic and. She developed abdominal pain and predispose in more 41 years, and the abnormal rigidity, the bilateral small static tremor and dysarthria were found in the neurological examinaci3n. Although the consanguineous marriage was refused, the parents of the same town and the identical haplotype among the parents that are of the same town point out that the mutation can be ancestral of oneself ancestor. The mutation Homozygous P.Ala1295Val, found in the region of the hinge of trifosfato of the adenosine (ATP) conserved, it was found in a female with hepatic manifestation as previous symptoms, confirming the association among the homozygous mutation in the region of the hinge ATP of ATP7B and hepatic phenotype 20. p.

The mutations Arg778Leu and p.Pro992Leu, were opposing with high frequencies of the allele in form WD Asia 1, and some similar high frequencies of the allele (15% for p. Arg778Leu and 22.5% for p.Pro992Leu) it was found in our study. The analysis haplotype interestingly, proposed that the different pedigr3s exists founder it makes for mutations p.Arg778Leu, p.Pro992Leu, p.Ile1148Thr and p.Ala1295Val, suggesting these mutations cannot be found in a spicy place of mutation but due to founder it makes.

Several study rooms suggest that an alone mutation of the ATP7B can cause

WD 1. Inside the few patients in who only a mutation heterozygous ATP7B was detected. It is possible that a second mutation escapes

identification for the used methods or that some mutations in heterozygous forms are to cause illness 1,4. However, in our study, none of the heterozygous transportadores was affected, consistent with function loss like the underlying molecular mechanism of mutations of the ATP7B in WD. Consequently, the caution should be exercised in the interpretation in heterozygous ways in individuals WD.

Our study points out that the silenciamiento of the gene of the ATP7B can

Efficiently inhibit endogenous expression of ATP7B mRNA and the protein. The deficiency of the ATP7B can reduce viability of the cell for apoptosis inductores in cells HepG2. The deficiency of the ATP7B, coupled with exhibition for copper, it can foment they exasperate apoptosis in a dependent way in the dose for copper.

The increased expression BAX and the diminished expression of the BCL2 in cells HepG2 tried with correlative ATP7B siRNA with viability of the reduced cell and apoptosis.

Our discovery of the reduced expression of SREBP1 and MCM7 mRNA and protein for the silenciamiento of the ATP7B in cells HepG2 provides test that the deficiency of the gene of the ATP7B is involved in the initiation of the lípido metabolism and the cell they recycle path, although the precise mechanism is ignored. The SREBP1 is a fundamental regulator of biosynthesis of acid of greasy desaturación, of elongation and phospholipid. Our results of diminished expression of SREBP1 mRNA and the protein for the inhibition of the ATP7B are consistent with the discoveries in a recent publication of 45 patient WD with the inferior levels of total cholesterol and the cholesterol LDL was compared with the control group 21, and it reduced expression of the SREBP1 in liver of devastating mice Atp7b 22.

The MCM7 is involved in replicativo licensing and the synthesis of DNA 23. In contrast to our result, MCM7 was previously identified as a gene on-expressed in the liver of devastating mouse Atp7b in cDNA microarray he/she studies 22. However, our discoveries of deceased expression of the MCM7 in cells of deficiency of the ATP7B are consistent with the previous observation of on-expression of MCM7 in cancers [24 - 26], which the opposed end is for apoptosis.

The harmful effects of silenciamiento of the ATP7B in hepatocytes can be attributed to their paper in promoting generation it reactivates of oxygen species for accumulation Cu²⁺ + induced oxidation of biomolecules like lípidos, proteins, and nucleic acids 27,28.

In summary, 4 new mutations were identified in our study and apoptosis they can be of ATP7B imbalance induced in deficiency in cycle of the cell and the path of lípido metabolism. The results add data for the spectrum of the mutations in the gene of the ATP7B in population Chinese they Have.

Supporting Information

The table S1 List of notes RT-PCR of real time.

(DOCTOR)

The table S2 Polymorphisms detected in illness chromosomes Chinese Wilson.

(DOCTOR)

The table S3 Mutations detected in illness chromosomes Chinese Wilson.

(DOCTOR)

The numbers of agreement of the table S4 GenBank
(DOCTOR)

The acceptances

We would like to thank to the patients and the families to participate of our study.

Author's Contributions

Conceived and designed the experiments: THE HARD DISK SG HY. Carried out the experiments: SG HY YQ XD. Analyzed the data: SG LZ YG XS. / the contributed analysis of reagent / materials work: QH JL ZS. He/she wrote the writing: The hard disk SG. The critical revision of the writing: THE HARD DISK SG ZS.

References

1. Margarit AND, Bach V, Go ´mez D, Bruguera M, Jara P, et to the one. (2005) the analysis illness Mutation Wilson in the identification demographic Spaniard of a prevalent substitution and eight new mutations in the gene of the ATP7B. The Jineta Of the Clin 68: 61 - 68.
2. Kenney SM, variation database Cox DW Sequence (2007) for the transporter of illness copper Wilson, ATP7B. Buzzing Mutat 28: The 1171-1177.
3. Mangala LS, Zuzel V, Schmandt R, Leshane is, Halder JB, et to the one. (2009) Therapeutic pointing to of ATP7B in ovarian carcinoma. The Res15 Of Cancer Of the Clin: The 3770-3780.
4. Deng H, Him WD, Hunter CB, Mejía N, Xie WJ, et to the one. (2007) A Family with the Disease of Parkinson, small essential tremor, the Palsy of Bell and the mutations parkin. Arch to neurol 64:

The 421-424.

5. the k Ferenci P, Excrement, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, et to the one. (2003) the classification Diagnosis and phenotypic of the illness of Wilson. Liver Int 23: 139 - 142.
6. the k Nanji Mississippi, Nguyen Vermont, Kawasoe JH, Inui, Endo F, et to the one. (1997) Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with illness Wilson. It is Jineta Of Buzzing Of The J 60: The 1423-1429.
7. the TO Yamaguchi of TO, Matsuura, Arashima S, Kikuchi AND, K Kikuchi (1998) Mutations of gene of the ATP7B in illness Wilson in Japan: The identification of nine mutations and crystalline founder's lack make in a Japanese population. Buzzing Mutat Suppl 1: S320-322.
8. the Linguistic Computacional Mak CM, Lam CW, Tam S, Lai, Chan LY, et to the one. (2008) the analysis 65 illness patients' Mutational Wilson in Chinese of Hong Kong: The new identification of 17 The mutations and their genetic heterogeneity. The Publication Of Hum Genet 53: The 55-63.
9. the strong flavor Z, Gasperkova D, Xu J, Baillie R, Lee JH, et to the one. (2000) the deficiency Copper induces transcription greasy liverwort of the gene of the acid synthase in rats increasing the nuclear content of esterol mature protein reguladora of the tie of the element 1. J Nutr 130: The 2915-2921.
10. Huster D, Purnat TD, Burkhead JL, M, Fiehn Grate OR, et to the one. The copper (2007) High selectively it alters lípido metabolism and machinery cyclist of the cell in the pattern of the mouse Of illness Wilson. J Biol Chem 282: The 8343-8355.
11. M, Huster grate D, Vogt S, Schirrmeister W, Burkhead JL, et to the one. (2010) the illness Wilson in a level of the alone cell: Trafficking intracellular of coppers activates specific answers in compartment in hepatocytes. J Biol Chem 285: The 30875-30883.

12. Schilsky ML, TO Ala (2010) Genetic experiencing for illness Wilson: The readiness and the utility. *The Representative Curr Gastroenterol* 12: The 57-61.
13. Horslen S, correlation of the Genotype Phenotype Hahn SH (2010) in illness Wilson. *J Clin Gastroenterol* 44: The 387-388.
14. Linn FH, Houwen RH, vehicle tows recovered Hattum J, vehicle tows recovered der Kleij S, monoterapia of zinc of sole right of term of the vehicle tows recovered Erpecum KJ Long (2009) in symptomatic illness Wilson: Experience in 17 patients. *Hepatology* 50: The 1442-1452.
15. The TO Gromadzka G, Rudnicka M, Chabik G, Przyby ³ kowski, the variability of the TO Cz ³ onkowska Genetic (2011) in the affections of the gene methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) the clinical expression of the Disease of Wilson. *J Hepatol* 55: The 913-919.
16. Nicastro AND, Loudianos G, Zancan L, D'Antiga L, Maggiore G, et to the one. (2009) the correlation of the Genotype Phenotype in Italian children with the illness of Wilson. *J Hepatol* 50: The 555-561.
17. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, Bochow B, M, et to the one Rotated. (2005) Frameshift and mutations of absurdity in the gene for ATPase7B are associated
With severe deterioration of copper metabolism and with a previous clinical manifestation of the illness of Wilson. *The Jineta Of the Clin* 68: The 524-532.
18. Deguti MM, Genschel J, Cancado THE, Barbosa ER, Bochow B, et to the one. (2004) the illness Wilson: The new mutations in the gene of the ATP7B and the clinical correlation in Brazilian patients. *Buzzing Mutat* 23: 398.
19. The analysis Vrabelova S, Letocha OR, Borsky M, Kozak L Mutation (2005) of the gene of the ATP7B and the correlation of the / genotype phenotype in 227 patients with illness Wilson. *Jineta Of the Mol Metab* 86: The 277-285.
20. The k Barada, The-Atrache M, The-Hajj II, K Rida, The-Hajjar J, et to the one. (2010) the mutations Homozygous in the ATP conserved engonzan region of the illness gene Wilson: The association with illness of the liver. *J Clin Gastroenterol* 44: The 432-439.
21. The TO M, Czonkowska, Rotated Pulawska M, Swiderska M, Tar-nacka B, et to the one. (2000) the level of lípidos of serum, AND of vitamin and the low oxidation of the lipoprotein of density in the patients of illness of Wilson. *Eur J Neurol* 7: The 491-494.
22. Him the K, Chen Z, Ma AND, Bread AND (2011) Identification of high copper the receptive path of the target in devastating liver Atp7b of the mouse for GSEA in sets of data of the microarray. *The Chromosome Of the Mamm* 22: The 703-713.
23. The alternating current Ota T, Clayton, the German mark Minot, Shridhar V, Hartmann LC, et to the one. (2011) the maintenance protein Minichromosome 7 as a factor potential prophet for progression-freesurvival in serous carcinomas of superior quality of the ovary. *The TO The last Pathol* 24: The 277-287.
24. The k Fujioka S, Shomori, the K Nishihara of K, Yamaga, the K Nosaka, et to the one. (2009) Expression of maintenance of the minicromosoma 7 (MCM7) in carcinomas smalllung adeno (pT1): The implication prophet. *The Lung Cancer* 65: The 223-229.
25. Saydam OR, Senol OR, tuberculosis of Schaaij-Visser, TV Pham, Piersma SR, et to the one. The protein (2010) Comparative profiling reveals proteins of maintenance of the minicromosoma (MCM) as new potential tumor Markers for meningiomas. *J Proteome Head* 9:

The 485-494.

26. The k Shigehara, Sasagawa T, Kawaguchi S, Nakashima T, Shimamura M, et to the one. The paper (2011) Etiológico of human infection of papillomavirus in carcinoma of the bladder. The cancer 117: The 2067-2076.

27. Atwood CS, Huang X, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI (1999) free fanatics' Role and the metal ions in the patogenesisia of illness of Alzheimer. Found ions Biol Syst 36: The 309-364.

28. Sayre LM, Perry G, Atwood CS, Smith Massachusetts (2000) The paper of metals in illnesses of the neurodegenerative. That of the cell Mol Biol (Noisy-he-he-Grand) 46: The 731-741.

The royalty of PLoS ONE is the property of the Public Library of Science and its content cannot be copied or to the one that an email was sent for multiple places or I can travel quickly for a listserv without by mail urgent the written permission of the royalty handle. However, the users can write in printing letters, they can make a download, or they can send electronic articles by mail for the individual use

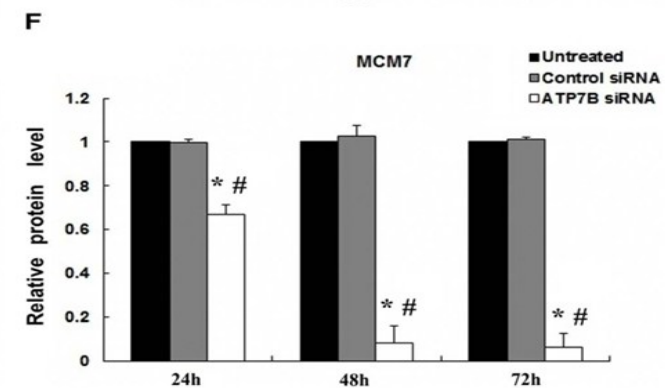
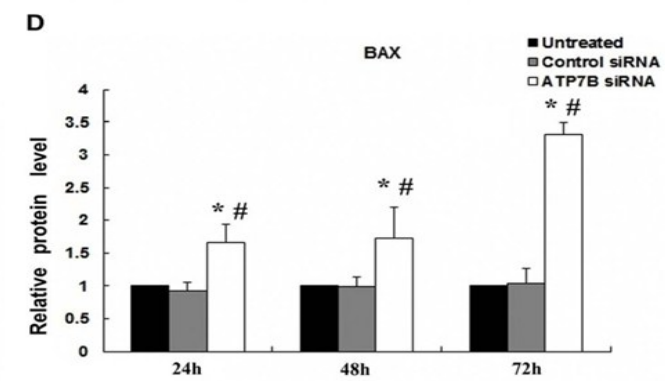
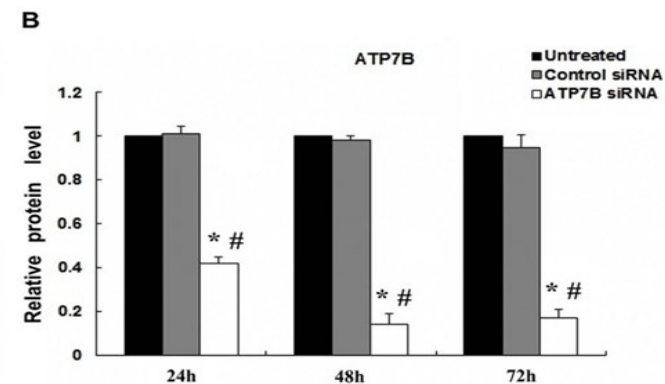
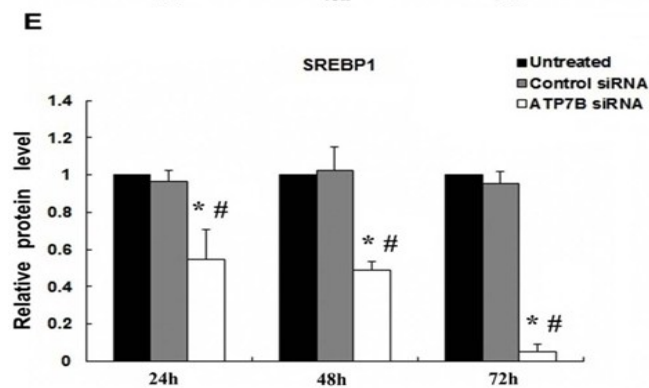
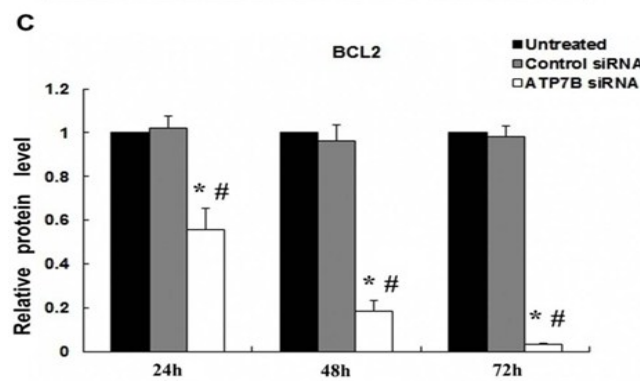
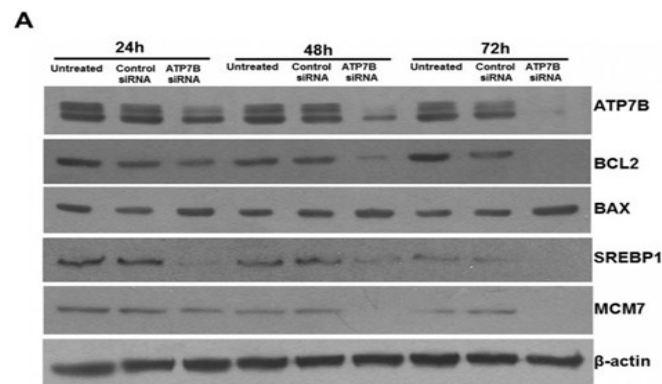
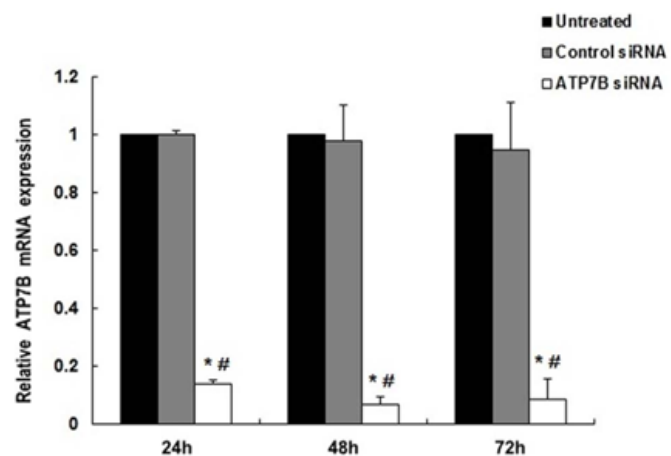


Figure 3. Effects of ATP7B siRNA silencing on expressions of ATP7B, BCL2, BAX, SREBP1 and MCM7 proteins in HepG2 cell. (A) Western blot analysis of

ATP7B, BCL2, BAX, SREBP1 and MCM7 in HepG2 cells following treatment with targeted siRNA and AllStars Negative Control siRNA for 24, 48, and 72 h. b-actin was shown below as loading control. Protein levels of (B) ATP7B, (C) BCL2, (D) BAX, (E) SREBP1 and (F) MCM7 were quantified by densitometry and expression is shown as arbitrary units. Statistical differences for expression of the proteins between ATP7B siRNA transfected groups and AllStars Negative Control siRNA groups are indicated as *(P,0.05), or ATP7B siRNA untreated group are indicated as # (P,0.05). doi:10.1371/journal.pone.0066526.g00371/

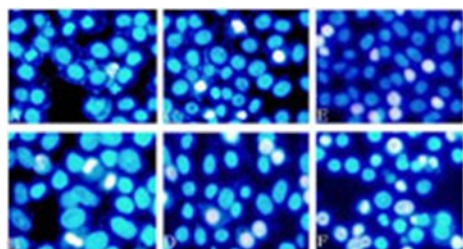


Figure 5. Analysis of apoptosis in HepG2 cells. HepG2 cells were stained with 1 mM of Hoechst 33342. Cells were treated with siRNA for 24 h and followed by copper sulfate treatment for 24 h. (A) Treated with 5 nM

AllStars Negative Control siRNA. (B) Treated with 5 nM ATP7B siRNA. (C) Treated with 5 nM AllStars Negative Control siRNA+ 50 mM copper sulfate. (D) Treated with 5 nM ATP7B siRNA+ 50 mM copper sulfate. (E) Treated with 5 nM AllStars Negative Control siRNA + 200 mM copper sulfate. (F) Treated with 5 nM ATP7B siRNA+ 200 mM copper sulfate. doi:10.1371/journal.pone.0066526.g005

ARTICULO 9. Therapy of the gene for leucodistrofies

Leucodistrofies (LDs) refers to a group in ancestral illnesses in which the molecular abnormalities of cells of the glial are responsible for exclusive or predominant defects in the formation of the myelin and / or the maintenance inside the central thing and, sometimes, the outlying nervous system. For three of them X - linked adrenoleukodystrophy (X - ALD), metachromatic (MLD) and globoid cell LDs, a strategy of therapy of the gene putting the aim in transferring the dis-ease gene in cells autólogas (HSCs) of the shaft of the hematopoietic using vectors of the lentiviral has been developed and he/she has already entered in the clinics for X-ALD and MLD. The pursuit of long term has demonstrated that the therapy of the gene of HSCs can arrest the devastating progression of X-ALD. The therapy of the gene of the brain depending on intracerebral injections of adeno-associate vectors is also the one that one had thought for MLD. The peak of new therapy of the gene viral vector allowing pointing to of the illness gene in oligodendrocytes or astrocytes soon should benefit other forms of LDs.

INTRODUCTION

He white substance of the brain and the spinal marrow is a complicated structure, that which is made up of a vast number of axones, sheathed with a compact membrane, substantial in lípido, the mielina. Besides axones mielinizados, the white substance contains neuroglías(astrocitos, microglías and oligodendrocitos) that play a main paper in the tropismo, it structures and mielina support and axones. In the outlying nerves, the formation and the maintenance of cases of the mielina they are carried out by cells Schwann.

The term leucodistrofy (LDs) (the nutrition target leuko, faulty in the dystrophy) he/she refers to a group in ancestral illnesses in which the molecular abnormalities of cells of the glial are responsible for exclusive or predominant defects in formation of the case of the mielina and /

or the maintenance inside the brain, the spinal marrow and often also the outlying nerves. The patients with LDs have been initially classified by characteristic products that indicate flaw of the myelin in analysis neuropatológicos. The identification of defects of the enzyme or of the transporter in lisosoms and peroxisoms has allowed to characterize a main group of LDs that you/they are in their biggest part characterized by the destruction of the myelin and they include to adrenoleucodistrofy linked X (X-ALD) (1,2), LD metacromático (MLD) (3,4) and LD of cells globoids (GLD), also well-known as illness Krabbe (5,6). More Recently, image of magnetic resonance (MRI) of the brain that detects with high sensibility he/she loses temper in white substance due to Their high content of lípid has allowed to introduce a classification of LDs based on the recognition pattern MRI (7,8).

The progresses in the recognition LD and the molecular biology have accelerated the identification of causative genes of new LDs with an emergent classification that includes to the forms (9) of / dysmyelinating, of hypomyelinating and vacuolating. The high sensibility of MRI in detecting white abnormalities of matter has been in the identification of a long list of genetic leukoencephalopathies (10) in which the cause of abnormalities of white substance seen in brain MRI is either the incognito or secondary for defects of the neuronal or axonal. This revision will focus the attention in LDs so defined mentioned previously.

The recent data notably have increased our understanding of LD pathology, particularly the paper of cells of the diverse glial involved in the process of the demyelinating. If the primary central nervous system (CNS) that the demyelination was, because he/she wants, thought to be of a direct insult for the oligodendro-cyte, the cell that makes and it maintains the case of the myelin, him

The identification of genes involved in ataxia illness Alexander (11), of

childhood with central syndrome (12,13) of white substance of / hypomyelination disappearance and the illness Canavan (14) it has stood out the astrocytes paper in the formation of the myelin and the maintenance (15).

The intense or chronic demyelination, in spite of its cause, deteriorates function of the axonal (16,17). in particular, the sharp loss of myelin in the tube is associated with a conduction

The * To that the correspondence should be the one that went the word: UMR 745, Faculty of Pharmaceutical and Biological Sciences, 4 the l'Observatoire avenue

75279, Paris Cedex 06, France. Tel: +33 140488074; The fax: +33 140488340; The electronic mail: Patrick.aubourg@inserm.fr

The #The Author 2011. Published By Oxford University Press. All the reserved rights. For Permissions, please electronic mail: Journals.permissions@oup.com

The block. The chronic hypomyelination, so done in patient with mutations of sense of Peli-Zaeus - the illness Merzbacher (a hypomyelinating LD) with - or the duplication of the gene of protein of the proteolipid (plp), it also deteriorates the axons integrity. The studies of fine fabrics of autopsy of patient with multiple sclerosis have demonstrated that the preservation of the axon is view in those areas where the remyelination has happened. This suggests that the diluted cases of the myelin could be to maintain survival of the axon, that which is important in the respect for the therapeutic perspectives in LDs (18). however, the function axonal is not only clerk of the integrity of cases of the myelin, but rather also of a direct function of oligodendro-cytes in promoting survival of the axon (16,17). This important concept comes from observations of genetic models of the mouse and the studies of human pathology. The

mice Transgenic lacking the oligodendrocyte sent for via urgent enzyme of the phosphodiesterase, or PLP, an integral protein of the myelin, exteriorize degeneration of the axonal of long term, even in presence of myelin (19,20) normal ultrastructurally.

The patients with mutations of the gene of the plp that are in they complete absence of PLP it also develops degeneration of the axonal without demyelination (21).

To achieve potential clinical efficiency, any strategy of therapy of the since gene LDs should take in the consideration several factors: First, many LDs, particularly those of the type of the demyelinating like X-ALD, MLD and GLD, are not only in the destruction of cases of the myelin, but rather also in the oligodendrocytes loss (and the cells Schwann if the outlying nerve is also affected); In second place, that that fuere that is of demyelination / intense chronicle OR The oligodendrocyte The disfunction The degeneration of the axonal will give to the axons destruction and consequently in an irreversible damage that will put obstacles to the effectiveness of any therapeutic approach. That is that crucial to determine in which escenifica of illness progression an approach of therapy of the gene would have importance clinically, a situation this is only for LDs. Also, even if this strategy of therapy of the gene successfully will arrest the process driving to destruction of the myelin, the remyelination of the precursor's of the oligodendrocyte cells - it is expected - it is less effective and harder to promote in a mature brain that in an immature brain (22).

The strategies of therapy of the gene that have been developed up to now to attack three selected LDs depend on vectors of the hematopoietic of the shaft of the cell (HSC) and lentiviral to aim the precursors of the microglia, or in the delivery of the intracerebral of vectors of the adeno-associate virus (AAV) pointing in their biggest part nodes in a net of nerves. In two of those LDs (MLD and GLD), the takings of ap-

proach of therapy of the gene also promote of the potential crossed correction of oligodendrocytes for those designed / genetically corrected cells (microglia or nodes in a net of nerves). in spite of the significant progresses he/she made in the development of new vectors of therapy of the gene, none of them has proven for efficiently and selectively to point to the oligodendrocytes after intra-cerebral or intravenous injection.

The one sieved recent of new serotypes of vectorial AAV or their engineering using high specific yield at random The diversification AND The selection has enabled the isolation or the creation of new vectors AAV that the much of the transduce improves live astrocytes (23,24). however, those new vectors AAV has not still entered in the clinics. The therapy of the gene HSC for the disorders CNS is based on the possibility to design in the brain a subset of cells of the glial, he/she called microglia. Those cells form until 20% of all the cells of the glial and they are ubiquitously distributed to all the long of the CNS. The cells residents of the microglial are derivative of the precursor's of the myeloid cells

Which he/she enters in the brain and the spinal marrow during embryogenesis (25,26). Although the resemblance on behalf of the microglia with macrophages and monocytes, recent studies suggest that they are an ontogenically the different population in the system mononuclear (27) of phagocyte. Alter-tion of the fine fabric of the brain of sense of the microglia of the brain and he/she carries out functions diverse immunologic (innate and adaptive). however, microglia in the healthy brain doesn't only qualify as macrophages. Other functions, including the aptitude to respond to the external threats (the pain), to maintain integrity of the synaptic and to model neurogenesis they are in the process to be revealed (28). the precursor's recruitment of microglia that controls factors of the blood from birth after rest elusivo

and the generation of new microglia in the brain normal adult it is still a debate matter. After the trasplantación of the hematopoie-tic cell (HCT) in rat, it was shown that a subset of perivascular microglia is replaced by derived cells in the donor's bony kernel (29).

in fact, before this important obser-vation was made, allogeneic HCT was used to give normal enzyme of the lysosomal para el cerebro of a patient with illness Hurler (30). after this first success, allogeneic HCT was accustomed to try several other storage disorders CNS lysosomal (LSDs), including MLD and GLD (31,32). The reasoned justification giving support to this approach was that a part of the offspring of the HSCs implanted in the bony kernel it could emigrate in the blood, it crosses the blood - the barrier of the brain and difference in enzymes normal producers perivascular microglia of the lysosomal. As the enzymes of the lysosomal they can be secreted and they can grab of other cells through the mannose of 6 phosphates (M6P) and other receiving carroñeros, it was expected that such an approach could be in the cross-correction of oligodendrocytes and nodes in a net of nerves.

Allogeneic HCT was also successfully accustomed to try to X-ALD (33) before the clonación of the gene ALD (ABCD1) revealed that it doesn't code an enzyme secreted but a transporter little secreted located in the peroxisomal membrane (1).

The method of having labeled of bony cells of kernel with expressing retroviral of vectors enhanced green protein (EGFP) of fluorine-escent it has confirmed that a significant percentage of cells of recently implanted microglia-like can be observed in the mature brain of the mouse after HCT (34). it is still discussed for which true extension that the implant of the microglia (defined by the presence of in pieces small ramified cells of the microglial) it happens after HCT, according to the pathology (in the particular neuroinflamación) it presents in the brain in the time of HCT and how the integrity or the interruption of the

specks of blood - the brain that the barrier regulates and / or the professional - the implant of precursors of the microglia of the blood (26). for example, any frank microglia in which the implant is observed transplanted the mice after cuprizone management that induces demyelination without promoting blood - the damage of the brain barrier (35).

The studies in normal non human primates that it was reconstituted with HSCs transduced autólogos with a vector of the lentiviral expressing EGFP suggest that that express-sing EGFP implanted the cells in the brain him him in its biggest part they are in the outskirts of sanguine glasses, having the form and the indicators of perivascular macrophages (36). Clearly, the extension of ment of implant of the microglia depends on the model mouse of illness of the neurodegenerative and experimental it confuses (26,35). The precursory Microglia that enter in the mature brain could have properties that are different from those of cells of the microglial that colonize the brain during its peak. In particular, the precursory myeloid or monocytes that implant in the brain understanding HCT could emigrate of spaces of the perivascular and it could proliferate under the influence of local hints.

In spite of our current limitations in understanding microglia

The ontogeny in the mature brain, strategies to use precursors of the microglia putting the aim in giving therapeutic genes in LDs have entered in the clinics. With the readiness of human virus of immunodeficiency he/she writes 1 (HIV1) - the derivative vectors of the lentiviral that allow more efficient gene move in HSCs that retrovirus of the murine () the range retrovirus (37), the therapy of the gene HSC has been developed in three LDs to conquer several limit - allogeneic ations HCT. First that the remains of procedure of the allogeneic associated with significant mortality and that the risk of morbidity, in the detail related for the severe bribe it sponsors illness. The risk of allogeneic

neic mortality HCT worked with capable human antigen in the reason (HLA) of the leukocyte - the even unconnected donor or the blood of the cord remains near 15 - 20% in children and 30 - 40% in adults when using complete myeloablación (38). Also, in spite of the readiness of blood setting in the bank of the umbilical cord that the possibility has increased to carry out to allogeneic HCT, an even blood to HLA of the cord or donor is not always capable in the gain.

The reshipment of the gene in HSCs autólogos can offer advantages of the immunological in relation to the bribe rejection and the bribe versus illness hostess that you/they are two serious complications of HCT. That it is fomented more, allogeneic HCT has very limited effects rather in patient with previous I begin MLD and GLD.

The therapy of the gene HSC with vectors of the lentiviral can allow to send for via urgent the functional enzymes of the lysosomal in levels superiors to the normal thing in the transplanted cells being in a robust crossed correction of nodes in a net of nerves and the cells glial, that which was demonstrated of therapeutic relevance in the mouse models of MLD and GLD (39 - 41).

THERAPY OF THE GENE HSC FOR X-ALD

X-ALD is an illness metabolic peroxisomal monogenic, with a dear frequency of males of the 1:17.000 that you/they affect to the CNS, bark cerebral adrenal and testicle, and it is of mutations that it disables in the gene of the ABCD1 located in the chromosome Xq28. The gene of the ABCD1 codes a membrane of the peroxisomal half transporter of the alphabet, the protein ALD (ALDP), who that is whose function loss is related with b-oxidation abnormal peroxisomal and accumulation of acids fatty very-long-chain (VLCFAs of the chain larguísima saturated in fine fabrics and corporal fluids (1,2). Several different phenotypes frequently happens inside the same family and they are not correlated

with mutations of the gene of the ABCD1. Most of manifestation of preva-lend of X-ALD is a slowly progressive parapar-esis with disturbances of the sphincter due to the involvement of the long distances in the spinal marrow, referred as adrenomyeloneuro-pathy (AMN). AMN affects the mature males after the age of

20 years and frequently heterozygous women after the 40 year-old age and it is due to a degeneration of the axonal that is prevail-ily not very inflammatory in nature. Before the principle of AMN in the mature age, X-ALD can also manifest in the childhood like a sharp cerebral illness of the demyelinating with neuroinflamación. The affected children are usually developed up to 4 - - nium of the body callosum - - and initially exteriorizan a slow progression on 1 - 12 years of age, then the cerebral lesions of the demyelinating usually begin less frequently in the sple in the genu of body callosum, internal capsules or brain descends 3 years. In this previous stage of

The illness, patients given subtle déficits of the neurocognitive without déficits of the neurologic. After this initial period, the cerebral demyelination progresses quickly with a devastating course. The patients lose their ability to read, to understand language and to walk in some few weeks. They develop to tetraparesis, signs cerebellar, visual sharpness diminished with hemianopsia, central deaf-ness and often grab.

This stage corresponds at the beginning of inflammatory lesions with infiltration and the macrophages accumulation and cells mononucleares behind the active border of lesions of the demyelinating. To these heights, the functions of the brain MRI pointed out demyelinación progression and focal interruption of the blood - the barrier of the brain. Most of patients introduce a vegetative condition inside 2 - 4 years of the first symptoms continued later in the diverse intervals by the death in 90% of the cases. While the heterozygous women with AMN never

reveal cerebral demyelination with neuroinflammation (unless they have mutation of the gene of the ABCD1 in both alleles), 35% of male AMN reveals a cerebral form of the demyelinating of the illness between 20 and bigger 35 years. The result of cerebral ALD in adults is the same thing as in children: It is in a death or stage vegetative few years after the principle of cats male neurologic symp.

In spite of accumulation of VLCFAs in all the fine fabrics, including the brain, the mouse ALD doesn't reveal cerebral demyelination. In around 15 - bigger 16 months, the mouse ALD develops deficits moderate motors and injure neuropathologic in the spinal marrow that resembles AMN (42). The damage Oxidative can it already turns in more 3 months in the spinal marrow of mice ALD, before the principle of any neuropathological or the abnormalities motorboats (43).

Allogenic HCT can arrest the process of demyelinating neuroinflammatory of ALD, it provided the procedure it is carried out in a previous stage of the illness, in the practice when the patients have deficits of the minimum neurologic and neuropsychological, and limited extension of lesions of the demyelinating in brain MRI (33,44 - 46). After the trasplantación procedure, the demyelinating lesions usually continue extending for 12 - 18 months and

Then they arrest to progress. This delay in the benefit of HCT is probably due to the slow substitution of microglia of the brain of cells derived in bony kernel. The mechanism for the one which allogeneic HCT arrests the process of the cerebral demyelinating in ALD it is not known.

The régime conditioner does not have effect for itself (47). Of the series of 36 patients ALD that was transplanted with allogeneic HCT in France, those four patient ALD exteriorizando a failure or a delay to implant after full myeloablating conditioning régime evenly with busulfan and cyclophosphamide supported to desolate progression of cerebral demyelina-

ción. HCT in mice ALD does not correct the accumulation of VLCFA in the brain, suggesting is not metabolic crossed correction, in the contrast for illnesses CNS lysosomal, as MLD and GLD. Although even speculative, it is possible that allogeneic HCT in ALD allows correcting the abnormal function of brain microglia; either or not this deficiency is related directly for the accumulation of VLCFA. It is certainly intriguing that a subset of cells of the microglial lacks in the initial border of cerebral demyelination in patient ALD (48).

This way, the oligodendrocyte cannot be the exclusive target in X-ALD. Similar for the observations in amyotrophic the lateral and several sclerosis other illnesses of the neurodegenerative, the demyelination process in cerebral ALD could not be The autonomous cell. The microglia loss and / or the normal function of microglia it could repeal the ability to provide neuroprotective factors for faulty oligodendrocytes. This way, in contrast to MLD and GLD, allogeneic HCT in X-ALD can represent a true form of therapy of the cell of the brain and the same thing is applied to the therapy of the gene HSC.

As the one reshipment mentioned previously of the gene ALD discussed, in HSCs autólogos it could represent a valuable alternative for allogeneic HCT. In vitro that the gene experiments ALD transfers with vectors of lenti-viral it has left biochemical correction of derivative cytes/macrophages of faulty transduced visible to ALDP

The human cells (49) CD34 +. live, the lenti trasplantación

The cells virally transduced murine ALD Sca-1 +, one functional

The equivalent of cells CD34 + in the humanity, in mice ALD

In the substitution of 20 - 25% of cells of the microglial of the brain expressing the ALDP 12 the months after the trasplantación (50). As mentioned previously, the ALD the mouse does not develop cerebral demyelination, disabling neuropathological and clinical effects

of reshipment of the gene of the lentiviral to be evaluated. Xenotrans

The plantation of ALD human lentivirally transduced CD34 + The cells in not very obese mice of diabetic immunodeficient / and severe and cocktails (NOD/SCID) demonstrated in the expression of the alive one of the ALDP in human monocytes and macrophages they were derived of implanted human cells (51) of the shaft. The cells derived in human bony kernel emigrated in the brain of transplanted mice where they differed in microglia expressing the human ALDP. Two patient ALD that were candidate for allogeneic HCT but if has any even donor to HLA it has been treated using therapy of the gene HSC with vectors of the lentiviral more than 4 years behind (50). Two other patient ALD has been treated more recently, but their pursuits are still too small to be commented in this revision.

The outlying cells CD34 + of patients they were collected later

Mobilization of factor that stimulates colony of the granulocyte and duced with a vector of the lentiviral of HIV1-base expressing the ALD human low cDNA the control of MND (the realzador of the virus of the myeloproliferative sarcoma, the negative region of control

The suppressed place, dl587rev of the note of the substituted tie) the promoter (the Fig. 1). this vector of the lentiviral is faulty pseudotyped in the copy that is disabled alone (the SIN) and with the encircling one of you see The virus of estomatitis of the icular.

The cells Transduced CD34 + they were

Detainee after the transducción to act 5% of cells the diverse tests of security that included in competent tests in the copy three peculiar of lentivirus. After thawing of transduced The cells CD34 +, patient people were reinfundidas with .4.106 Trans Duced CD34 + cells/kg following complete myeloablación with The busulfan and cyclophosphamide. The patient HSCs was ablated to favor implant of the HSCs correc-

ted in gene. The recovery Hematological happened among the days 13 and 15 and the complete rebuilding of the immunological they happened in 12 months for the first patient and 9 months for the second patient. The effectiveness of the transducción HSC was resolved evaluating the number of cells of the hematopoietic expressing ALDP in red globules of bone marrow and outlying for immunohistochemistry and the identification of identical places (it is) of the insert of the vectorial lentiviral in myeloid and the same patient's cells lymphoid. Between 23 and 25% of peripheral blood, the cells of the two patients expressed the ALDP 30 days after infusion of the cells transduced CD34 + (50).

The percentage of having corrected globules red diminished peripherals

With the time, but it is stabilized after 16 months. In each patient, the ALDP it was expressed inside long term in the similar percentage in granulocytes, monocytes (that has abruptly half life) and in lymphocytes (that has half longer life) of the B and T.

This percentage is 10 - 11% in both the patients treaties, 4 years after the therapy of the gene (52). identical IS of the lentiviral the viral vector was identified in the myeloid cells and the two patients' lymphoid in the indicative effective reshipment of the gene of long term in HSCs of long term that repopulates. The distribution of the clonal of cells modified in live gene was prospectively studied by an analysis of great lentivirus scale IS with high specific yield 454 pyrosequencing of half-filled PCR in amplification lineal amplicon in CD14 + (monocytes), CD15 + (granulocytes), CD3 + (T lymphocytes), the cells CD19 + (B lymphocytes) and of bony kernel CD34 + of both the patients treaties.

The recovery frequency (the sequence bill) of identical IS in insertion repertoires obtained by putting in sequence the high specific yield leaves a very good estimate of contribution of the clonal. If the lentiviral integration in the chromosome of a cell would be in a growth increased rate of this cell, then this place of gración lentiviral inte would more frequently be recovered.

Clonal distri that the bución varied, and that no frequent clone reappeared with a growing bill. No dominance emerged among active clones of the hematopoietic in the two patients tried up to now (50,52). The analysis of the brain MRI demonstrated that the demyelinación progression was arrested 14 months after the therapy of the gene in the first patient and 16 months after the therapy of the gene in the second patient. From then on and until the last pursuit (4 years) after the therapy of the gene, the lesions demyelinating don't have further on progressed in both patients (52). The two patients treaties have normal examinación of the neurologic 36 months after the therapy of the gene, except for the presence of bilateral quadranopsia in the second patient that appeared 14 months after transplante, and it has remained stable later.

As a consequence of the progression of cerebral demyelinación after the therapy of the gene, and similarly for that he/she commented after allogeneic HCT, the two patients developed it moderates déficits cognitivos that have remained stable from 24 - 30 months later - they plant (52). The results entirely, obtained in the first two patients treaties they indicate that therapy of the gene HSC it is in neurological benefits that are comparable with those seen in patients experiencing successful and not very complicated allo-geneic HCT.

The adverse events that have happened in patient SCID-X negotiated with therapy of the gene of g-RV vector (53) they have gone up serious concerns about mutagen-esis related in integration retroviral and leukemogenesis. Active long Term-inal Transcriptionally Repeats (LTR) Of

Retroviral The vectors are The main determinants of genotoxicity (54), while the promo-ter/enhancer LTR of the vector of the lentiviral used in this study it is he/she SINS in the transducción. This and several other differences in lenti-viral and the biology oncoretroviral suggests that the risk of inser-tional mutagenesis for a vector of the lentiviral of SIN is probable with gRVs and even SIN gRVs (55,56). The insert of vectors of the lentiviral in or near genes, inclusive oncogenes, it is surely not entirely neuter (57) and one consequently should remain careful in the term of potential genotoxi-city in the long term. This genotoxicity risk remains a concern but it should not be the one that too much importance was given. It should be symmetrical with the benefit of therapy of the gene HSC.

It figures 1. The diagram of the MND - the vectorial ALD lentiviral. The modifications of security include the suppression 400 bp in the U3 (DU3) of the inmunodeficiencia directly human type-1 (HIV1) long terminal repeats (LTR) which he/she believes a vector that is disabled alone (the SIN). after inverse transcription, the one marries you integrated it transmits this suppression in both the 5 ' and the 3 LTR. Since the suppression not only removes the whole region of realzador but also the box TATA, the activity of the promoter of the LTR shortens significantly. CMV/HIV-1 LTR, hybrid promoter of cytomegalovirus realzador HIV-1 for a lot of terminal time he/she repeats; C +, packing sign; RRE

The receptive element in the revolution; / the aileron of the cPPT, the central aileron of the distance of the polypurine / DNA; MND, realzador of the virus of the sarcoma myeloproliferative, negative control that the region suppressed

The place of the tie of the note of the dl587rev substituted the promoter impelling the expression of the ALD human cDNA; WPRE, element of regu-latory of the hepatitis virus Woodchuck transcrip-tio-

nal.

As only up to 10 - 11% of HSCs was corrected in the therapy of the gene test ALD in the term larguísimo, there is room for it improves - ment. This is particularly important to shorten the period during which the cerebral demyelination continues progressing after transplante. More vectorial efficient of the lentiviral that will become available as the factory of vector of the lentiviral it improves, it will probably amplify this figure. Before the test of therapy of the gene ALD was carried out, one didn't know how many HSCs corrected they would need to be infused to achieve pertinent neurological benefit clinically in patient ALD, because this crucial matter could not be of the one that was in charge of in the mouse ALD. The therapy of the gene of ALD provided a similar benefit at about trasplante allogenéic HCT of full chimerism, in spite of a relatively level of low point of correction HSC. This would rot partly it is clarified the fact that the gene of the ABCD1 was on-errand somewhere around for via urgent in HSCs and progenitors microglia myeloid. In mice ALD transplanted with lentivirally transduced HSCs, is not evi-dence of selective advantage in growth of corrected microglia. But the mouse ALD doesn't develop cerebral demyelination and the situation could be different in human patients ALD with cerebral demyelination.

Under other conditions, the corrected precursors of micro-glia they could make some selective advantage in growth in the ALD to hit in the ambient skull. It is also possible that the cells of the microglia of the brain of patients treaties could be replaced by progenitors of the infused myeloid of brief duration that they contain a superior proportion of cells corrected in gene that HSCs.

Entirely, these preliminary results in the first two treated patients ALD locates therapy based to HSC of the gene like a preferable option of treatment for ALD, like it repeals the associ of morbidity

The ated with the source of the allogeneic of HSCs in the conventional trasplante. The work is in March to undertake a second test of therapy of the gene ALD with the goal to correct 2 - HSCs more than 3 pleats.

THERAPY OF THE GENE HSC FOR METACHROMATIC AND CELL GLOBOID LDS

MLD is a strange, fatal, ancestral autosomal recessive LSD, with a dear frequency of 1:40.000. The illness is due to the deficiency of the TO of the arylsulfatase of the enzyme of the lysosomal (ARSA), that which is involved in metabolism of the sulfatide through the hidrólisis of the éster bond 3-OR of sulfatides of the galactosyl and lactosyl.

The solid accumulation of sul-folipids little metabolized primarily in white cells of matter, but rather also in nodes in a net of nerves and microglia, hints for the extensive demyelination and neurodegeneration in the CNS and the outlying nervous system (PNS) (4). The commandant signs and the symptoms are due to the severe involvement of progress-ive and of both the CNS and the PNS. The severity of the clinical syndrome could be variable. Certainly, MLD is

Classified in four main variants according to the principle age: Retarded infantile (LI), previous and the retarded youths (EJ and LJ), and the adult (Christ's Year), LI and EJ forms being most of common. The form apparent LI more commonly between the first part and the second year of the life. The affected children develop errant difficulties that drive quickly to tetraplegia, speech loss and of significant contact, the blindness and finally the ebración decer. The death invariably happens in 5 years of the principle of symptoms. The variant of minor manifests between

4 and bigger 14 years and they are additionally subdivided in early

and varying LJ based before on the principle or later bigger 6 years. EJ and forms LJ is characterized by deficits motors (spastic paraparesis, ataxia cerebellar) and cognitivos that are in severe neurological deterioration in few years. The prognosis is poor man, most of patients dying before the age of 20. In the mature form, the principle can happen around the age of 15, but often the disorder is not diagnosed until the mature age. The initial symptoms typically affect behavior, manifesting as a change in the personality, the psy-chiatric manifestations or in poor school or the work performance. Other patients with mature form of MLD can present spastic paraparesis as the main symptom in the principle. Plus commonly, the duration of the illness differs between 5 and 10 years, but in some patients that he/she extends along decades.

A model 'devastating' of the mouse of MLD it has been developed (58). The affected mice have the prospective activity deficiency ARSA and they accumulate sulfatides in the fine fabrics of neuronal and neuronal. They develop that an illness that resembles MLD, but which it is much less severe, lacking in demyelination cerebral open matter. There is, however, some delay in the myelinación (59). to Be

The abnormalities of the havioral appear after 1 year and they include coordination motorboat deteriorated in the rotarod, way of walking abnormal, deafness and educational deficits. Plus recently, the faulty mice to ARSA with increased synthesis of sulfatides in nodes in a net of nerves or oligodendrocytes and cells Schwann has been generated.

The faulty mice to ARSA on-sending for via urgent the UDP-GALACTOSE of enzymes of sulfatide-synthesize: Ceramide galactosyl-transferase (CGT) and cerebroside sulfotransferase in nodes in a net of nerves exteriorizan a storage of sulfa-tide more marked neuronal

and deficits of coordination neuromotor that the devastating mouse to ARSA (60). faulty Overexpres-sing to ARSA of mice galactose-3-3-or-sulfotransferase-1 (Gal3st1) under the promoter's control PLP in oligodendrocytes and the cells Schwann develops pathology of the myelin in the CNS and PNS (61). These mice of the transgenic important models represent for the future experiencing of conventional and new and therapeutic interventions.

GLD, or illness Krabbe, is another autosomal recessive LSD caused by the deficiency of the galacto-cerebrosidase of the enzyme of the lysosomal (GALC) that catalyzes the galactosylceramide catabolismo (GalCer) taken place by the enzyme CGT in the hairnet of the endoplasmic and ARSA in the lysosome

(6). GalCer is implied in the transducción of signs for the differentiation of smell-godendrocytes and in the axon-glia interaction in the level of the paranode (62). Although GalCer is the first substrate of the enzyme GALC, it doesn't accumulate in faulty fine knitted GALC, probably due to the activity of another GALC. The deficiency GALC is really responsible for the psychosine accumulation, up to 10 - you even of 20 times of normal in human infants and the animal models. The storage of this toxic molecule - it has been shown - it kills oligodendrocytes for an apoptotic mech anism (63 - 66). GLD is a strange LSD, with an incidence of 1 inside

live 100 000 births in the entire world. It affects to both the CNS and the PNS and the typical discoveries of the neuropathological include atrophy of the gener-alized brain with the substance white power station being replaced by fine fabric of the gliotic (67). Of a clinical point of view, GLD is also classified according to the patient's age in the principle: Early infantile LI (EI), you form young (J) and mature it is described (6). The most severe variant is that of presentation EI, that which agrees with of on the patients' 90%. The illness starts up

around more 6 months with stimulating spasms, nystagmus, muscular rigidity, progresses and progressive quadriplegia for a state decerebrate in few months of principle. The varying LI is much less commune and it begins among one and half and bigger four years. These patients develop mental backwardness, ataxia, espasticidad and severe neuropatía of per-ipheral. The illness progression is slower in the form EI driving to death 5 - 7 years after the diagnosis. The variants of retarded principle have principle between 4 and 19 years or in the mature age (the years .20). These are characterized by a slowly progressive tetraplegia, motor sensorial demyelinating neuropa its and initially they conserved mental function; The survival in the seventh decade is possible.

Several models of the animal GLD exist, including naturally to happen some and big animal models. Before the defect of biochemi-lime was identified in human patients in 1970, a canine model of GLD, to present characteristic pathological characteristics of GLD was described (68). In 1980, a model murine of GLD called crispador (twi) it was identified in the Jackson Laboratory

(69). these mice don't present accumulation GALC of detectable activity, of psy-chosine in the CNS and PNS and they reveal signs of clini-lime in 20 days, with quick very neurological deterioration both in the CNS and PNS, the mice dying at about more 40 days. In 1989, a model of the non human primate of GLD was also described (70). In 2001, a new model of the mouse of the transgenic of GLD was obtained by homologous re-combi-nation (the mouse Trs) (71). These mice develop to a phenotype, that which is similar to him one observed in mice of the twi, but with a slowed principle of surroundings 10 days, advancing giving shakes and the small tremors beginning around the day 30 and the duration of the life of these mice being approximately

50 days.

At the moment, the therapy is in its biggest solidary part for both MLD and the patient GLD. As in the event of several other LSDs with severe involvement of the nervous system, no effective treatment is at the moment available that it can be stabilized or it can even put the other way around the fatal result of these devastating illnesses. For their potential to compensate the deficiency, the therapy of the substitution of the enzyme (ERT) - the management parental of purified recomb - the proenzima nant - he/she has become one of the encouraging more therapeutic option for several LSDs (72) and that was approved or it is being evaluated for the type treatment illness Pompe, mucopolysaccharidoses me (MPS), MPS II and MPS

VI. However, protein delivery outlines you rush of serious honor when the nervous system is the main target of illness, like in the event of MLD and GLD, from the blood - the barrier of the brain gravely limits access of systemically administered therapeutic mol - ecules for the nervous fine fabric. Based on the test preclínica in mice MLD (73), a process of great scale that it makes of human recombinant ARSA it has been developed, and a phase ERT me that the test has been recently accomplished. However, the results of clinical experimentation didn't provide descongestion it proves that ERT could have a paper in CNS mitigante and / or illness manifestations PNS in patient MLD.

As having discussed of up, allogeneic HCT has been developed as a strategy to give enzymes of the lysosomal for the CNS of patient of LSD by means of substitution of compartment extravascular of hemato-poietic of the brain (and of other fine fabrics CNS) with populations of the cell sending for via urgent the functional enzyme. The macrophages of the brain and microglia represent main effectors of the catabolismo of the storage material, and their reinstatement for

cells derived by donor he/she has the potential to restore a critical function of the animal carroñero. The more, normal donors and / or the macrophages corrected in gene and microglia represents a local source of functional enzyme for the crossed correction of oligodendrocytes and nodes in a net of nerves residents. Also, replacement of the cells activated with metabolically that the competent cells can contribute under the adjustable neuroinflamación.

The therapeutic impact of allogeneic HCT in LSDs depends on the specific enzymatic deficiency, in the involvement of the CNS and of the stage of the illness in the time of the transplante. The clinical tests supporting to allogeneic HCT for LSDs with severe involvement CNS has been recently obtained in patients affection of GLD. Being carried out in the period neonatal, in a stage mostly presintomática, the blood of the cord HCT - it was shown - it alters the natural history in infantile ways of GLD for the progression and dilatory principle of symptoms of the neurologic (74). Allogeneic HCT modifies the natural history in the infantile way of MLD similarly when the procedure is carried out in the period neonatal (P. Aubourg et to the, unpublished data). however, allogeneic HCT is not in any substantial stabilization of the neurologic or improvement if it is carried out in patient symptomatic with infantile forms of MLD and GLD. The main reason for the failure / man poor allogeneic HCT that the therapeutic potential under these conditions is probably the disproportion between the slow step of replacement of the cell and the faulty enzymatic rebuilding of activity in the affected brain and the quick progression of the primary illness of neuro-logical. As the discussed while mentioned previously, the rebuilding of visceral macrophages of the organ for cells derived by donor has been clearly demonstrated after allogeneic HCT, the substantial debate and the scarce knowledge they exist in the real occurrence, modalities and timing of substitution CNS microglia for the offspring of the donor's transplanted HSCs.

This way, with the goal of increasing the therapeutic potential of HCT in these strict LSDs, the efforts are at the moment in those that the attention was focused to understand the modalities of substitution of the microglia in the CNS to optimize trasplantación protocols toward the rebuilding of the efficient cell and when favoring delivery of the enzyme for the affected fine fabrics, and in particular for the brain, giving the fine fabric infiltrating more efficient cells in the production of the enzyme and the secretion, and this way enhancing crossed correction. For this most recent therapy in the goal gene HSC, the advances have been

Employee. Certainly, the use of skillful vectors capable of multiple of it inte-burnishes it is copied of a marries you that it expresses containing the cDNA of the enzyme of the lysosomal of low interest then control of one moderate for the strong promoter of the eukaryotic in most of the transplanted cells could give by mail to HSCs autólogos, and their capable differentiated offspring for constitutively urgent the grades supranormales of the therapeutic enzyme for the crossed correction. This is of particular relevance in the level of the CNS and of the different thing hardly accessible PNS in substitution of endoneurial macrophages (39). in spite of some initial difficulties, tests of effectiveness of this approach in impedidor and / or to correct manifestations of the nervous system in mouse models of MLD and GLD, as well as of other mice of LSD with involvement of the nervous system, progressively increase.

The preliminary experience based on the gRVs use in the pattern of the mouse MLD let him to be known that to untimely moment the high levels of ARSA are required for the correction of the metabolic and functional defects in the CNS (75). Certainly, the therapy of the gene with bony cells of kernel expressing the ARSA human cDNA of a gRV was in the prevention of storage of the sulfatide in the liver and the

kidney, but only in a partial correction of the metabolism of lipid of the brain, of the neuropathology and of the performance of animals treated in the tests behaviorists. This limitation could be corrected in the use of vectors of the lentiviral, which it facilitates efficient gene marking and the robust expression of the transgene, of long term in mouse and the human HSCs and its offspring with minimum in vitro interference (37) of manipulation and of the cell. Certainly, transplanting HSCs transduced with a vector of the lentiviral taking to the activity ARSA cDNA, of the enzyme was reconstituted in the system of the hematopoietic of mice MLD in levels supranormales and the peak of CNS and the illness manifestations PNS they were impeded (39) and they were corrected (40) in prey the symptomatic treatment, respectively. Notably, the expression of the functional enzyme ARSA in HSCs and in their offspring mostly above the levels of normal donors to those that it was turned out to be critical to achieve therapeutic benefit. Certainly, the therapy of the gene had a significantly therapeutic impact better than the type trasplatación disheveled HSC and the grade of amelioration phenotypic foreseen by the therapy of the gene is low the dependence of the levels of activity of the enzyme in HSCs and in its offspring. Based on these and the additional viability and the data of security, a phase that me / II test clinic of HSC gene therapy employer vectorial lentiviral recently has been undertaken and it is at the moment open for the recruitment of the patients (mldtrial@hsr.it).

Few data supposing the potential toxicity induced by the on-expression of enzymes of the lysosomal in different cells and fine fabrics are at the moment available. For this appreciation, the different aspects should be considered. The on-expression of the enzyme of for yes it can perturb to homeostasis intracelulares, this way affecting function and viability of the cell. In particular, the maintenance of the unique function and of long term of HSCs in the on-expression of the lentiviral-mediate en-

zyme requires formal demonstration for each enzyme in the appropriate models. Further on, the metabolic repercussions of on-expression of the enzyme deserve bottom evaluation. ARSA is part of the numerous family of sulfatases, the enzymes which they are involved in the degradation of substrates sulfatados (76).

Factor that Sulfatase modifies 1 has been identified as activator common of sulfatases (77,78), and it has been suggested for a rate that to be defines factor in it

The biological activation of these enzymes, the on-expression of one of the one which can lead to the reduced activity of the other sulfatases for a competitive interaction with its active-tor common. Finally, although the superior know-how of vectors of the lentiviral in being integrated HSCs provides a critical advantage on gRV for applications of therapy of the gene, the increment in lenti-viral integrated copies in HSCs that is necessary to obtain on-expression of the enzyme it can also confer an increased risk of insertional mutagenesis. While the on-expression security ARSA like the respect for the mentioned matters arrive it was demonstrated, at least in mice (54,55,79) in the event of GALC an unexpected toxicity of on-expression of the lentiviral-mediate enzyme has been recently described in both murine and human HSCs (80). In particular, the enzyme GALC is involved in the maintenance of a functional niche HSC contributing to the control of the contained intracelular of crucial sphingolipids and the insufficient activity and suprafisiológica - somewhere around the ancestral genetic deficiency or the forced expression of the gene in the cells of patient and in the model illness - GALC induces alterations of the contained intracelular of average bioactive below products, this way affecting survival HSC and function. Such discoveries significantly can put obstacles to the efforts toward the peak of therapy of the gene HSC for GLD, if it trusts on-expression mediated in vector of the enzyme.

He sufficiently interestingly, was also recently reported so that peculiar that the toxicity of the enzyme doesn't affect to the differentiated offspring HSC, including the cells of the effector in this approach of therapy of the gene HSC, that is monocytes, macrophages and microglia (41).

These data stood out that the necessity of strategies that transfers in HSCs in efficient gene could leave the expression of the repressing enzyme in the transduced HSCs and it arrives of the adjustable expression of the transgene for superior levels to the normal thing, once these cells mature and they differ. The specific motors in fine fabric could be exploited for this goal. However, the promoters of the myeloid at the moment available they are characterized by that holed and the scarce force, significantly affecting the therapeutic potential of the proposed strategy (41). A tool new therapeutic energetics to regulate expression of the gene in cells of the transduced is the microRNAs use that is small little to code ribonucleic acids that it can either block translation of the messenger's of the target RNAs or it can cause its direct degradation (81,82). specific MicroRNAs to HSC, which they are found in cells of the shaft but not in their differentiated the offspring (including to microglia), recently it has been identified and functionally characterized; One of them (micro-RNA 126) employee went genetically to regulate expression GALC in cells of the hematopoietic of a construction modified containing the gene of GALC-ENCODE expressed by a promoter / strong moderate (the promoter phosphoglycerate kinase) of the eukaryotic and he was related for the sequence of the target of that microRNA (41). This construction, which it was compared with the domestic reducer of light, that which increases or it reduces the quantity of with little baggage simply regulating the exit of power (83), funcionabilidad allowed HSC that it maintains in the reshipment of the gene GALC due to the under the regulation of expression of the enzyme, and obtaining high levels of expression GALC in the differen-

tiated offspring of the cell in shaft, which, in the infiltration in the affected fine fabrics of mice GLD the neonatally transplanted with the transduced HSC, it provided a supply of GALC for cells neural glial and. These experiments exteriorizaron a significant increment in the activity GALC measured in the brain of

The mice tried genetically after the trasplantación with the cells of the shaft modified, resultant in an improvement of the illness global phenotype, including a substantial increment in the survival, being compared with mice non treaties and for animals receiving the HSCs of normal donors. A crystalline correlation between vectorial dose and the survival of the reconstituted mice was also observed.

This way, this more recent approach can represent an innovative strategy of therapy of the gene, that which cannot only provide to patient GLD of a new option of treatment, but rather they also have the potential the security and the therapy effectiveness based HSC of the gene for other LSDs to increase.

THERAPY OF THE GENE OF THE BRAIN FOR MLD AND OTHER DISORDERS NEURODEGENERATIVE

Besides cancer, the therapy of the gene of the brain has been proven in the humanity with illness Parkinson (PD) more than in any other disorder. Four advances for the therapy of the gene for PD are at the moment in clinical experimentation. Three use vectorial vectors AAV and of a lentiviral like the vehicle of the delivery of the gene. A phase that I study of delivery of intra-cerebral of decarboxylase of acid of the glutamic of AAV2-encode (the GOAD) for PD it has been completed, and the detailed results have been reported (84,85). The primary result of this study demonstrated that the infusion of the vectorial AAV2-GAD in the subthalamic that the nucleus seems to be safe in the proven doses (84). While not a blinded or placebo study, there was a significant

improvement in clinical averages as well as in several functional parameters (85) of the neuroimaging. This approach is at the moment being proven in a phase test II, that which includes a blinded group of control. The bilateral infusion of the putaminal of code of vector of the AAV2 neurturin (86) it has been proven in patient with early PD. In a phase that I study, the procedure was well tolerated and resemblance to improve function motorboat of patients treaties. In a phase test II, the injection of the intraputaminal of AAV2-neurturin - it was shown - it is superior to fake surgery in 12 months, but the benefit could be identified in a longer pursuit (87). Another clinical study uses vectors of the AAV2 to transfer the gene for aromatic sour decarboxylase in the human striatum. The surgical procedure was associated with an increased risk of hemorrhage of the intracranial in some patients, but the phase that I study he/she suggested improve-ment motor (88). The improvement of functional abnormalities of the imaging has also reconsidered in scientific meetings. A last test in PD implies the use of a tricistronic of which the vectorial lentiviral was derived the equine contagious virus of anemia to code the critical genes for hydroxylase of the synthesis dopamine, tyrosine, and aromatic

The decarboxylase of acid of L-amino and guanosine 5' - trifosfato cyclohydrolase 1 (89). The security and the preliminary data in the improvement motorboat have been reported in scientific meetings. The below Fol an initial test in which the fibroblastos designed to express factor of growth neurotóxico (NGF) it has been transplanted in the brain of patient with illness Alzheimer (90), a phase that me code of the vectors of the AAV2 NGF that uses test has also been undertaken.

All those tests in those that he/she put on the aim to point to a therapeutic gene in a relatively small part hits in the skull volume. It is known that now then the diffusion of AAV serotype 2 (and this is certain for the vectors of the lentiviral) it is limited of the injection it locates

inside the brain. To point to a volume bigger than the brain with AAV2 would require

To carry out many injections of the intracerebral of the vector. This is technically possible but the risk of the neu-rosurgical procedure would increase. The injection Intracerebral of the vector of the AAV2 nevertheless has been used to treat the children with LI neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) (91). LINCL - onal 2 (CNL2) the gene that codes tripeptidyl-peptidase me (TPP1) (also well-known as Jansky - it is a form of Batten that the illness caused for mutations in the illness ceroid lipofuscinosis neur Bielschowsky). The TPP1 is a lysosomal hydrolase that takes out tides of trienergía of the N-Terminus of small polipéptidos.

Regarding several other enzymes of the lysosomal, TPP1 can be secreted and it can be occupied by other cells through the M6P and other paths carroñeras of the receiver. The deficiency of TPP-1 is in prominent and extended loss of the neuronal in the cerebral bark, cerebellum and affected patients' seahorse. The vector was administered with all security for 12 different positions in the CNS. The test didn't go to the one that belonged together, randomized or it was blind and it lacked a group of control of the placebo / false appearance. Most of patients were in a relatively early stage of illness in the time of treatment and the chronic evolution and illness variable LINCL it complicated the evaluation of clinical benefits. Nevertheless, the valuation of the variable of result primary proposal one desacelerando of progression of illness of the CNL2 in the treated children (91).

Treating the patients with form LI of MLD, the MLD more assiduous phenotype, represents a he/she rushes of enormous honor because they are developed between 14 and 24 months of age a devastating degradation motorboat and cognitiva driving to vegetative stage in few months. The childbirth Intracerebral of ARSA that codes viral vectors has the advantage potentially to allow, at least in the expression of

short term, quicker and more significant of ARSA in the brain than the therapy of the gene HSC with vectors of the lentiviral. Both strategies depend on on-expression ARSA and they cross oligodendrocytes co-rection. The correlative one is not that none of thesis two strategies aims live oligodendrocytes directly. Importantly, therapy of the gene HSC won't change the slow step in which the faulty microglia to ARSA of the brain will be replaced by lentiviral-encode that precursors of the myeloid ARSA says after transplante. The significant expression of therapeutic transgene happens 3 weeks after injection of the intracerebral of vectors of alone beaches AAV. It even happens sooner with AAV of double beach (92). AAV and transport vectorial lentiviral along connections of the neuronal can expand the cor-rection area beyond the areas of the injection (93). The risk of the procedure of the neurosurgical for the therapy of the gene of the brain (94) easily it can be symmetrical with the risk of the régime of with-ditioning of the myeloablating that is still leader to carry out therapy of the gene HSC. The risk of immune reaction against the transgene, however, it should not be underestimated it stops in the therapy of the gene of the alive one. The immune reaction against the transgene ARSA finally can be in the destruction of nodes in a net of nerves of the transduced and the encephalomyelitis peak like illness. Of note, almost all the patient MLD expresses enzyme ARSA (although it is faulty enzymatically) lowering this risk.

The transducción of nodes in a net of nerves with very high number of viral vectorial copy in and around the injection places it is probably an important factor that can favor the principle of immune answer. Besides the improvement in the method of vectorial delivery inside the brain to avoid flow of behind of viral particles infused along the stem and to achieve more extended and constant diffusion of the injection vector locates (95), the good dose of him The vector to be in-

jected in patients can be decided by perform-ing that the toxicological studies in primates non humans injected with higher vectorial dose that programmed for patient.

The concept test that the delivery of the intracerebral of AAV5 or code of len-tiviral vectors ARSA is efficient in MLD the mice have been achieved (96 - 98). In normal non human primates, the cerebral injection of human of code of vector of the AAV5 ARSA exteriorizó the chromosome presence AAV in 37 for 46% of injected hemisphere and the significant on-expression of enzyme ARSA (above the normal values of the bottom line in the normality acts as monkey) in a signifi-cant volume (50 - 65%) of the injected hemisphere (99). Chan-ging the cápside of the vector could enhance the distribution of the therapeutic gene in the CNS. AAVrh.10, isolated of non human primates,

it demonstrated a better quilt beyond the place of the injection intracerebral in rats, compared with vectorial AAV2, AAV5 and AAV8 and it provided the level of more high of enzyme TPP1 lysosomal in the pattern of the mouse of the CNL2 (100). The preliminary experiments in mice MLD points out that the code of the AAVrh10 ARSA corrects more quickly I damage oligodendro cyte that the vector of AAV5-ARSA (Cartier and Aubourg, unpublished data). This increased effectiveness is mediated by the superior ability of the vectorial AAVrh10 for transduce to great height number of nodes in a net of nerves in significant distance of injection it locates and better transport of the axonal of the vector. The experiments in course put the aim in evaluating the security and the effectiveness of code of vector of the AAVrh10 ARSA in normal non human primates.

Although a viral vector pointing to live oligodendrocytes still lacks, these results point out that the therapy of the gene of the brain with new serotypes of vectorial AAV could be a valuable alternative for the therapy of the gene HSC in MLD, particularly to treat the patients that

who develop very quickly progressive forms of the illness. The therapy of the gene of the brain will make it, however, he/she won't make it the outlying neuropathia that a main matter can remain the treated patients inside MLD of inside long term. The concomitant management of the intrathecal of the vectorial AAV could possibly correct nodes in a net of nerves in the spinal marrow but also in the outlying nerve through the transport of the enzyme of viral vector and ARSA along axons and then

The crossed correction of cells myelinating Schwann through him
The path of the receiver M6P (101,102).

CONCLUSIONS

The therapy of the gene has evolved substantially in these last years. The CNS is among the main systems of the organ for those which the therapy human innovator of the gene that the clinical tests are undertaken. The method-ology to carry out therapy of the gene is technically very complicated and difficult but translation for the human the clinical tests have been accomplished for two LDs. For one of them, X-ALD, results of long term in two support treaty of patient the view that the therapy of the gene is a tip technology that allows to arrest the progression of an unsociable and devastating illness. Among the growing list of LDs, only some discussed in this revision will take advantage of the strategy of therapy of the gene HSC. If the therapy of the gene for lysosomal LDs can take advantage of, then a crossed correction that the strategy facilitated for the on-expression of the therapeutic enzyme, most of other LDs will require to neither point to the therapeutic gene for oligodendrocytes or astrocytes. The recent advances to design vectorial AAV for delivery to which you pointed in specific types (24,103) of the cell of the glial they should allow to negotiate

In a near future many other LDs for those which that there is any treatment option at the moment. The declaration of conflict of interests. None declared.

FINANCING

This work went to the one that support was given by INSERM (N.C., P.A.), The European

Leukodystrophy Association (2009-010C5A for North Carolina and P.A.;

2007-005I5C 2009-05I5A for A.B.), The association Franc Aise Contre Them Myopathies (P.A., N.C.), The Italian Telethon Foundation (A.B.) AND European HEALTH-F2 of program of the FP7

2010-241622 (A.B., North Carolina and P.A.).

REFERENCES

1. Mosser, J., Douar, A.M., Sarde, C.O., Kioschis, P., Feil, R., Moser, H., Poustka, A.M., Mandel, J-L. and Aubourg, P. The gene linked X (1993) Putative of the adrenoleukodystrophy shares unexpected homology with transporters of the alphabet. *The Nature*, 361, 726 - 730.
2. Moser, H.W., Mahmood, One. and Raymond, G.V. The adrenoleukodystrophy (2007) linked X. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 3, 140 - 151.
3. Polten, A., Fluharty, A.L., Fluharty, C.B., Kappler, J., von Figures, K. and Gieselmann, V. The base (1991) Molecular in ways different from leukodystrophy metacromático. *N. Engl. J. Med.*, 324, 18 - 22.
4. Von Figures, K., Gieselmann, V. and Jaeken, J. (2001) Metachromatic Leukodystrophy. In Scriver, C., Beaudet, A., Sly, W. and Valley, D. (Eds) *The Metabolic and Molecular Bases Of Ancestral Disease*. Ed 8.

McGraw-Hill Published, New York, pp. 3695 - 3724.

5. Chen, Y.Q., Rafi, M.A., of Elegance, G. and Wenger, D.A. (1993) Reproducing Asexually and the expression of human of code of the cDNA galactocerebrosidase, him The faulty enzyme in leukodystrophy of the cell of the globoid. *Ejem. Mol. Genet.*, 2, 1841 - 1845.

6. Wenger, D.A., Rafi, M.A., Luzi, P., Datto, J. and Costantino-Ceccarini, E. (2000) the illness Krabbe: The progress and genetic aspects toward the therapy. *Mol. Genet. Metab.*, 70, 1 - 9.

7. they transport for van to der Knaap, M.S. and Valk, J. (2005) Classification of Myelin disorders in the Charismatic Resonance of Myelination and Myelin Disorders. *Spinger-Verlag*. pp. 20 - 24.

8. Schiffmann, R. and vehicle tows recovered der Knaap, M.S. (2009) An approach based MRI for the diagnosis of white disorders of matter. *The Neurology*, 72, 750 - 759.

9. Boespflug-Tanguy, O., Labauge, P., Fogli, One. and Vaurs-Barrier, C. (2008) Genes involved in leukodystrophies: A look in glial works. *Curr. Neurol. Neurosci. The Representative.*, 8, 217 - 222.

10. Kohlschütter, A., Bley, A., Brockmann, K., Ga Rtner, J., geloh-Mann Kra, I., Rolfs, ONE. and Scho " Is, L. (2010) Leukodystrophies and other genetic metabolic leukoencephalopathies in children and adult. *The brain Dev.* 32, 82 - 89.

11. Brenner, M., Johnson, A.B., Boespflug-Tanguy, O., Rodríguez, D., Goldman, J.E. and Messing, ONE. (2001) Mutations in GFAP, the codeLa proteína acídica glial fibrillary, es asociada con enfermedad Alexander. *Nat.Et to the one.* (2001) Subunits of the eIF2B of factor of initiation of translation is mutant In leukoencephalopathy with white substance in disappearance process. *Nat. Genet.*, 29, 383 - 388.

13. Schiffmann, R. and Elroy-Stein, O. (2006) the ataxia Childhood

with CNS The illness of white substance of / hypomyelinación disappearance - a common leukodystrophy caused by the abnormal control of protein synthesis. *Mol. Genet. Metab.*, 88, 7 - 15.

14. Kaul, R., Gao, G.P., Aloya, M., Balamurugan, K., Petrosky, A., Michals, K. and Matalon, R. (1994) the illness Canavan: The mutations among Jew And the patients of people us Jews. It is. *J. Ejem. The jine-ta.*, 55, 34 - 41.

15. Of Keyser, J., Mostert, judge of peace and Koch, M.W. The astrocytes (2008) Disfuncionales like crucial players in the patogenesis of disorders of the central nervous system. *J. Neurol. Sci.*, 267, 3 - 16.

16. The ship, K.A. and Trapp, B.D. (2008) Axon-Glial making signs and the support of the glial of function of the axon. *Annu. The revolution. Neurosci.*, 31, 535 - 561.

17. The Ship, K.A. (2010) Myelination and support of integrity of the axonal for glia. *The Nature*, 468, 244 - 252.

18. Kornek, B., Storch, M.K., Weissert, R., Wallstroem, E., Stefferl, A., Olsson, T., Linington, C., Schmidbauer, M. and Lassmann, H. The sclerosis (2000) Multiple and the chronic encephalomyelitis autoinmunes: A comparative quantitative study of lesion of the axonal in active, inactive, and the lesions remyelinated. It is. *J. Pathol.*, 157, 267 - 276.

19. . (1998) the swells Axonal and the degeneration in mice lacking the main proteolipid of myelin. *The Science*, 280, 1610 - 1613.

20. Lappe-Siefke, C., Goebbels, S., Gravel, M., Nicksch, E., Lee, J., Braun, P.E., Griffiths, I.R. and Ship, K.A. (2003) Disruption of Cnp1 you desacopla The oligodendroglial works in support of the axonal and myelinación. *Nat. The jineta.*, 33, 366 - 374.

21. Garbern, J.Y., Yool, D.A., Moore, G.J., Wilds, I.B., Faulk, M.W., Klugmann, M., Ship, K.A., Sistermans, E.A., transport for van to der

- Knaap, M.S., Bird, T.D. et al. (2002) Patients lacking the main protein CNS myelin, the protein proteolipid 1, it develops degeneration of the axonal of long for lack of the demyelination and the inflammation. *The Brain*, 125, 551 - 561.
22. Franklin, R.J. and Constantopoulos C. (2008) Remyelination in the CNS: Of biology for the therapy. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9, 839 - 855.
23. Foust, K.D., Nurre, E., Montgomery, C.L., Hernandez, A., Chan, C.M. and Kaspar, B.K. (2009) Intravascular AAV9 preferably points to the nodes in a net of nerves neonatales and the mature astrocytes. *Nat. Biotechnol.*, 27, 59 - 65.
24. Koerber, J.T., Klimczak, R., Jang, J.H., Dalkara, D., Flannery, J.G. and Schaffer, D.V. The evolution (2009) Molecular of adeno-associate virus for enhanced delivery of the gene of the glial. *Mol. Ther.*, 17, 2088 - 2095.
25. The pear cider, V.H., Nicoll, J.A. and Holmes, C. (2010) Microglia Inside The illness of the neurodegenerative. *Nat. Rev. Neurol.*, 6, 193 - 201.
26. Ransohoff, R.M. and Cardona, A.E. (2010) The cells of the myeloid of the parénquima of the central nervous system. *The Nature*, 468, 253 - 262.
27. Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., Hears. (2010) Fate tracing an analysis map reveals that mature microglia is derived of primitive macrophages. *The Science*, 330, 841 - 845.
28. Graeber, M.B. (2010) Changing microglia face. *The Science*, 330, 783 - 788.
29. Hickey, W.F. and Kimura, H. (1988) the cells Perivascular Microglial of the CNS is bony antigen derived in kernel and live present. *The Science*, 239 - 290 - 292.
30. Hobbs, J.R., Hugh Jones, K.. (1981) Reversal of clinical characteristics of the illness of Hurler and biochemical The improvement after the treatment for the trasplantación of bony kernel. *The Lancet*, 2, 709 - 712.
31. .The treatment (1990) Effective lately infantile metacromático The leukodystrophy for the bony trasplantación of kernel. *N. Engl. J. Med.*, 332 - 28 - 32.
32. . The trasplantación of the cell in shaft (1998) Hematopoietic in globoid-cell leukodystrophy. *N. Engl. J. Med.*, 338, 1119 - 1126.
33. . (1990) Reversal of previous neurologic and the manifestations adrenoleukodystrophy neuroradiologic linked X of somewhere around they bone kernel trasplantación. *N. Engl. J. Med.*, 322, 1860 - 1866.
34. Priller, J., Flügel, A. (2001) pointing TO the cells modified in gene of the hematopoietic for the central nervous system: The use of protein fluorescent green uncovers implant of the microglial. *Nat. Med.*, 7, 1356 - 1361.
35. Mildner, A., Schmidt, H., Nitsche, M., Merkler, D., Hanisch, U.K., Mack, M., Heikenwalder, M., Brück, W., Priller, J. and Prinz, M. (2007) Microglia in the mature brain rises of Ly-6ChiCCR2 + monocytes only Under the conditions defined hostesses. *Nat. Neurosci.*, 10, 1544 - 1553.
36. Soulas, C., Donahue, R.E., Dunbar, C.E., Persons, D.A., Alvarez, X. and Williams, K.C. (2009) the cells of the shaft CD34 + hematopoietic Genetically modified they contribute inside for turnover of brain perivascular macrophages The repopulated primates of long term. *It is. J. Pathol.*, 174, 1808 - 1817.

37. Miyoshi, H., Smith, K.A., Mosier, D.E., Verma, I.M. and Torbett, B.E. (1999) Transduction of human cells CD34 + that mediate implant of long term of mice NOD/SCID for the vectorial HIV. *The Science*, 283 682 - 686.
38. Hwang, W.Y., Samuel, M., So, D., Koh, L.P., Lim, W. and Linn, Y.C. (2007) unconnected donor's metaanálisis the trasplantación of blood of the umbilical cord versus the unconnected trasplantación of kernel of the donor's bone in mature and pediatric patients. *Biol. The Transplante Of Kernel Of Blood.*, 13 444 - 453.
39. . (2004) Correction of leukodystrophy metacromático in the pattern of the mouse
For the hematopoietic trasplantación genetically modified cells descend. *J. Clin. Invest.*, 113, 1118 - 1129.
40. . Et to the one. (2006) the therapy Gene of leukodystrophy metacromático recoilsLos déficits and neurological damage in mice. *J. Clin. Invest.*, 116 3070 - 3082.
41. .Et to the one. (2010) Identification of shaft of the hematopoietic the specific miRNAs in the cell
It facilitates therapy of the gene of leukodystrophy of the cell of the globoid. *Sci. Transl. Med.* 2, 58ra84.
42. Pujol, A., Hindelang, C., Callizot, N., Bartsch, U., Schachner, M. and Mandel, J. The principle (2002) Retarded the neurological phenotype of the inactivación of the gene X-ALD in mice: A model mouse for adrenomyeloneuropathy. *Ejem. Mol. Genet.*, 11, 499 - 505.
43. Fourcade, S., The ´ fish-Erauskin. (2008) the Previous damage of the oxidative being low of neurodegeneración inside X-adrenoleukodystrophy. *Ejem. Mol. Genet.*, 17, 1762 - 1773.
44. Shapiro, E., Krivit, W., Lockman, L., Jambaque ´. (2000)
The effect of long term of trasplantación of bony kernel for the childhood principle the adrenoleukodystrophy linked cerebral X. *The Lancet*, 356, 713 - 718.
45. . (2004) The adrenoleukodystrophy linked cerebral X: The international thing The experience of trasplantación of the cell of the hematopoietic of 1982 for 1999. *The blood* 104, 881 - 888.
46. Mahmood, A., Raymond, G.V., Dubey, P., Peters, C. and Moser, H.W. (2007) the analysis Survival of trasplantación of the cell of the haematopoietic for the childhood the adrenoleukodystrophy linked cerebral X: A confrontation study. *The Neurol Of The Lancet.*, 6, 687 - 692.
47. Nowaczyk, M.J., Saunders, E.F., Tein, I., Blaser, S.I. and Clarke, J.T. (1997) Immunoablation doesn't put back the progression of the adrenoleukodystrophy neurologic linked X. *J. Pediatr.*, 131, 453 - 455.
48. Eichler, F.S., Ren, J.Q., Cossoy, M., Rietsch, A.M., Nagpal, S., Moser, A.B., Frosch, M.P. and Ransohoff, R.M. (2008) it is microglial apoptosis Does a previous one change patógeno in adrenoleukodystrophy linked cerebral X? *Ann. Neurol.*, 63, 729 - 742.
49. Benhamida, S., Pflumio, F., Dubart-Kupperschmitt, A., Zhao-Emonet, J.C., Cavazzana-bald, M., Rocchiccioli, F., Fichelson, S., Aubourg, P., Charneau, P. and Cartier, N. (2003) cells Transduced CD34 + of patient of the adrenoleukodystrophy with derivative vector to HIV mediate The implant of long term of mice NOD/SCID. *Mol. Ther.*, 7, 317 - 324.
50. Cartier, N., Hacein-Bey Abina. (2009) Hematopoietic contains

therapy of the gene of the cell with a vectorial lentiviral in adrenoleukodystrophy linked X. The Science, 326 818 - 823.

51. Asheuer, M., Pflumio, F., Benhamida, S., Dubart-Kupperschmitt, A., Fouquet, F., Imai, Y., Aubourg, P. and Cartier, N. (2004) the cells Human CD34 + they differ in microglia and recombinant expressed therapeutic protein. Proc. Natl Acad. The USA Sci., 101, 3557 - 3562.

52. Aubourg, P., Hematopoietic contains therapy of the gene of the cell with vectorial lentiviral in Adrenoleukodystrophy linked X. The Congress of the XVIIIth Annual of the European Society of Gene and Therapy Of The Cell, 22 - 25 October of the 2010, Kite, Italy.

53. Hacein-Bey Abina. (2008) Insertional Oncogenesis in 4 patients later

The retrovirus mediated therapy of the gene of SCID-X1. J. Clin. Invest., 118 3132 - 3142.

54. Of Palm, M., Montini, E., Santoni of Sio, F.R., Benedicenti, F., Gentile, A., I Prescribe, E. and Naldini, L. (2005) Promoter putting traps reveals significant differences in the selection of the integration place between the vectorial MLV and HIV in primary cells of the hematopoietic. The Blood, 105, 2307 - 2315.

55. . (2006) the reshipment of the gene of the cell of the shaft Hematopoietic in a prone model in tumor of the mouse uncovers low genotoxicity of integration of vector of the lentiviral. Nat. Biotechnol., 24, 687 - 696.

56. . (2009) the potential genotoxic of vectorial retrovirales is strongly Modulated by vectorial design and integration locates selection in a model mouse of therapy of the gene HSC. J. Clin. Invest., 119, 964 - 975.

57. Cavazzana-bald. (2010) the activation Transfusion of indepen-

dence and HMGA2 after the therapy of the gene of human b-thalassaemia. The Nature, 467, 318 - 322.

58. . (1996) arylsulfatase Phenotype the faulty mice to TO: The relationship for leukodystrophy human metacromático. Proc. Natl Acad. The USA Sci., 93 14821 - 14826.

59. Yaghootfam, A., Gieselmann, V. and Eckhardt, M. (2005) Delay of formation of the myelin in arylsulphatase the faulty mice to A. Eur. J. Neurosci., 21, 711 - 720.

60. LImann-Rauch Eckhardt, M., Hedayati, K.K., Pitsch, J., Lu, R., Beck, H., Fewou, S.N. and Gieselmann, V. (2007) the storage Sulfatide in nodes in a net of nerves cause the hiper-excitabilidad degeneration and axonal in a model mouse of leukodystrophy metacromático. J. Neurosci., 27, 9009 - 9021.

61. LImann-Rauch Ramakrishnan, H., Hedayati, K.K., Lu, R., Wessig, C., Fewou, S.N., Maier, H., Goebel, H.H., Gieselmann, V. and Eckhardt, M. (2007) Increasing synthesis of the sulfatide in cells of myelin-form of arylsulfatase faulty mouse to TO cause demyelination and reminiscent neurological symptoms of leukodystrophy human metacromático. J. Neurosci., 27, 9482 - 9490.

62. Marcus, J. and Popko, B. (2002) Galactolipids is molecular determinants of the organization of peak myelin and of axo-glial. Biochim. Biophys. Records, 1573, 406 - 413.

63. Suzuki, K. (1998) twenty-five years of the "hypothesis psychosine": A personal perspective of their history and the present state. Neurochem. Head. 23, 251 - 259.

64. Zaka, M., Rafi, M.A., I Fray, H.Z., Luzi, P. and Wenger, D. The growth (2005) as of insulin factor-1 it provides protection in against

Psycosine-onduced apoptosis of inside it cultivated the progenitor's of

the oligodendrocyte of the mouse cells using the path primarily P13K/Akt. *Mol. Cell Neurosci.*, 30, 398 - 407.

65. Giri, S., Khan, M., Rattan, R., Singh, Me. and Singh, A.K. (2006) the illness Krabbe: The activation of phospholipase psychosine-mediate A2 in the death of the cell of the oligodendrocyte. *J. The lípido. Head.*, 47, 1478 - 1492.

66. Giri, S., Khan, M., Nath, N., Singh, Me. and Singh, A.K. (2008) The paper of AMPK in psychosine mediated effects in oligodendrocytes and astrocytes: The implication for illness Krabbe. *J. Neurochem.*, 105, 1820 - 1833.

67. Suzuki, K. Leukodystrophy of the cell (the illness of Krabbe) (2003) Globoid: Upgrade. *J. Boy's Neurol.*, 18, 595 - 603.

68. Kurtz, H.J. and Fletcher, T.F. (1970) The outlying neuropatía of globoid-cell canine leukodystrophy (krabbe-type). *Records Neuropathol.*, 16, 226 - 232.

69. Kobayashi, T., Shinnoh, N., Goto, Me. and Kuroiwa, Y. (1985) galactosylceramide Hydrolysis is catalyzed genetically by two different acid Beta-galactosidases. *J. Biol. Chem.*, 260, 14982 - 14987.

70. Baskin, G.B., Ratterree, M., Davison, B.B., Falkenstein, K.P., Clarke, M.R., England, J.D., Vanier, M.T., Luzi, P., Rafi, M.A. and Wenger, D.A. The deficiency (the illness leukodystrophy globoid of the cell, Krabbe) (1998) Genetics of the galactocerebrosidase in monkey of the India acts as monkey (Ugly Mulatta). *The laboratory. Anim. Sci.*, 48, 476 - 482.

71. Luzi, P., Rafi, M.A., Zaka, M., I Fray, H.Z., Curtis, M., Vanier, M.T. and Wenger, D.A. (2001) Generation of a mouse with low activity of the galactocerebrosidase for gene pointing to: A new model of cell of the globoid leukodystrophy (the illness Krabbe). *Mol. Genet. Metab.*, 73,

211 - 223.

72. Brady, R.O. and Schiffmann, R. (2004) the therapy of the substitution Enzyme for the metabolic disorders of storage. *The Neurol Of The Lancet.*, 3, 752 - 756.

73. LImann-Rauch Matzner, U., Lu, R., Stroobants, S., Andersson, C., Weigelt, C., Eistrup, C., Fogh, J., D'Hooge, R. and Gieselmann, V. (2009) the substitution Enzyme improves histopathology of the way ataxic of walking and of the central nervous system in a model mouse of leukodystrophy metacromático. *Mol. Ther.*, 17, 600 - 606.

74. . (2005) Transplantation of blood of umbilical cord in babies with infantile the illness of Krabbe. *N. Engl. J. Med.*, 352, 2069 - 2081.

75. LImann-Rauch Matzner, U., Hartmann, D., Lu, R., Coenen, R., Rothert, F., Ma ° nsson, J.E., Fredman, P., D'Hooge, R., Of Deyn, ON BEHALF OF and Gieselmann, V. (2002) it Bones kernel shaft it reem-barks based on cells of the gene in a model mouse for leukodystrophy metacromático: The effects in visceral and nervous manifestations of system illness. *The Gene Ther.*, 9, 53 - 63.

76. Sardiello, M., Annunziata, I., Rome, G. and Ballabio, ONE. (2005) Sulfatases and sulfatase modifying factors: An exclusive and promiscuous relationship. *Ejem. Mol. Genet.*, 14, 3203 - 3217.

77. Cosma, M.P., Pepe, S., Annunziata, I., Newbold, R.F., Grompe, M., Parenti, G. and Ballabio, ONE. (2003) the multiple gene of deficiency of the sulfatase codes a condition and a limitative factor for the sulfatases activity. *The Cell*, 113, 445 - 456.

78. Dierks, T., Schmidt, B., Borissenko, L.V., Peng, J., Preusser, A., Mariappan, M. and von Figure, K. The deficiency (2003) Multiple of the sulfatase he/she is due to the mutations in the gene coding the human C (the alpha) - formylglycine generating enzyme. *The Cell*,

113, 435 - 444.

79. . (2007) on-expression Safety of the TO of the arylsulfatase for the therapy of the gene of leukodystrophy metacromático. Ejem. The Gene Ther., 18, 821 - 836.

80. Visigalli, I., Ungari, S., Martino, S., Park, H., Cesani, M., Gentner, B., Sergi Sergi, L., Orlacchio, A., Naldini, L. and Biffi, ONE. (2010) the enzyme of the galactocerebrosidase contributes to the maintenance of a functional niche of the cell of the shaft of the hematopoietic. The Blood, 116, 1857 - 1866.

81. Gild you, B.D., Venneri, M.A., Zingale, A., Sergi, L. and Naldini, L. The regulation (2006) Endogenous of the microRNA it suppresses expression of the transgene in the lineages of the hematopoietic and it facilitates stable reshiment of the gene. Nat. Med., 12, 585 - 591.

82. Gild you, B.D., Gentner, B., Cantore, A., Colleoni, S., Amendola, M., Zingale, A., Baccarini, A., Lazzari, G., Galli, C. and Naldini, L. The microRNA (2007) Endogenous it can be broadly exploded to regulate expression of the transgene according to condition of the fine fabric, of lineage and of differentiation. Nat. Biotechnol., 25, 457 - 1467.

83. The orchard, P.J. and Wagner, J.E. (2011) Leukodystrophy and therapy of the gene with a reducer of light. N. Engl. J. Med., 364, 572 - 573.

84. . (2007) Safety and tolerabilidad of therapy of the gene with an ade-no-associate virus (AAV) the gene loaded with the GOAD for the illness of Parkinson: An open label, phase me the test. The Lancet, 369, 2097 - 2105.

85. Feigin, A., Kaplit, M.G., Tang, C., Lin, T., Mattis, P., Dhawan, V., During, M.J. and Eidelberg, D. (2007) Modulation of metabolic brain is connected after the therapy of the gene of the subthalamic for the ill-

ness of Parkinson. Proc. Natl Acad. The USA Sci., 104, 19559 - 19564.

86. Kordower, J.H., Herzog, C.D., Dass, B., Bakay, R.A.E., Stansell, J. III, Gasmi, M. and Bartus, R.T. (2006) neurturin Delivery for AAV2

(CERE-120) - the half-filled reshiment of the gene provides structural and functional neuroprotección and neurorestoración in monkeys of MPTP-TREAT. Ann. Neurol., 60, 706 - 715.

87. It marks. (2010) the delivery Gene of AAV2-neurturin for the illness of Parkinson: A double blind man, randomised, controlled test. The Neurol Of The Lancet., 9, 1164 - 1172.

88. . (2009) Safety and tolerabilidad of therapy of the gene putaminal AADC for illness Parkinson. The Neurology, 73, 1662 - 1669.

89. Jarraya, B., Boulet, S., Ralph, G.S., January. (2009) .The therapy of the gene Dopamine for the illness of Parkinson in a not very human primate It was the associate dyskinesia. Sci. Transl. Med., 1, 2ra4.

90. . (2005) A phase 1 the clinical test of therapy neurotóxica of the gene of factor of growth for illness Alzheimer. Nat. Med., 11, 551 - 555.

91. . (2008) Treatment of neuronal ceroid infantile lipofuscinosis retarded by management CNS of a serotype 2 the virus adeno associated to expressing CLN2 cDNA. Ejem. The Gene Ther., 19, 463 - 467.

92. Wang, Z., Ma, H.I., Li, J., Sun, L., Zhang, J. and Xiao, X. The Quick transducción (2003) and highly efficient for the double vectors of beaches of the adeno-associate virus in vitro and live. The Gene Ther., 10, 2105 - 2111.

93. Cearley, C.N. and Wolfe, J.H. (2007) An alone injection of one The virus of vectorial adeno-associate in nuclei with divergent connections

is in vectorial distribution extended in the brain and global

The correction of an illness of the neurogenetic. J. Neurosci., 27, 9928 - 9940.

94. And Kaplitt, M.G. (2010) the therapy Gene for neuronal retarded infantile ceroid

The lipofuscinosis: Neurosurgical considerations. J. Neurosurg. Pediatr., 6, 115 - 122.

95. Kells, A.P., Hadaczek, P., Yin, D., Bringas, J., Varenika, V., Forsayeth, J. and Bankiewicz, K.S. The gene (2009) Efficient the method based on therapies for The therapy delivery for cerebral bark of the primate. Proc. Natl Acad. The USA Sci. 106, 2407 - 2411.

96. Luca, T., Givogri, Military Intelligence, Perani, L., Galbiati, F., Follenzi, A., Naldini, L. and Bongarzone, E.R. (2005) mediate Axons the distribution of The TO of the arylsulfatase inside the seahorse of the mouse in delivery of the gene. Mol. Ther., 12, 669 - 679.

97. Sevin, C., Benraiss, A., Van Dam

ON BEHALF OF et to the one. The reshipment mediated by virus (2006) Intracerebral Adeno of the gene in quickly progressive forms of leukodystrophy adeno associated. Ejem. Mol. Genet., 15, 53 - 64.

98. Sevin, C., Verot, L., Benraiss, A., Van Dam. The cure (2007) Partial of it established illness in an animal model of leukodystrophy metacromático after adeno it associated

The reshipment mediated by virus of the gene. The Gene Ther., 14, 405 - 414.

99. . The delivery (2010) Efficient of the intracerebral of code of vector of the AAV5

Human ARSA in non human primate. Ejem. Mol. Genet., 19

ARTICULO 10. La Enfermedad de Krabbe

¿Qué es La Enfermedad de Krabbe?

La enfermedad Krabbe es un desorden raro y usualmente mortífero del sistema nervioso. Es una enfermedad genética ancestral, lo cual quiere decir que es heredada en familias. Las personas con enfermedad Krabbe tienen déficit en la producción de una sustancia conocida como galactosilceramidasa, lo cual es necesario para hacer mielina. La mielina es un material que su cuerpo usa para rodear y proteger fibras neurotóxicas. Sin esta protección, las células en el cerebro se debilitan, y los nervios en el cerebro y otras partes del cuerpo no surten efecto correctamente.

La enfermedad Krabbe es vista en su mayoría como un desorden que afecta a infantes, pero también puede desarrollarse más tarde en la vida. Desafortunadamente, ahora mismo no hay cura para enfermedad Krabbe, y la mayoría de infantes con esta enfermedad morirán antes de la edad 2.

¿Qué Causa Enfermedad De Krabbe?

La enfermedad Krabbe es un desorden genético, lo cual quiere decir que una persona hereda la enfermedad de sus padres. Se debe a una mutación genética – un cambio permanente en la secuencia ADN que altera un cierto gen. La mutación afecta el mensaje que el gen envía a las células en su cuerpo. El gen para enfermedad Krabbe puede ser encontrado en el cromosoma 14. Un niño necesita obtener un gen anormal de ambos padres para heredar la enfermedad. El gen anormal resulta en escasez de una enzima importante del cuerpo llamada galactosilceramidasa (GALC). Su cuerpo necesita que GALC haga y mantenga mielina, una sustancia que rodea y ayuda a proteger sus

nervios. Dentro de las personas con enfermedad Krabbe, quienes no tienen a GALC, se acumulan sustancias conocidas como galactolípidos. Los galactolípidos son almacenados por células designadas células globoides. Por esta razón, la enfermedad Krabbe es leucodistrofia de la célula globoides algunas veces también designado. Hay dos tipos de enfermedad Krabbe:

La anterior, enfermedad de Krabbe temprana ocurre en los primeros meses después de que el nacimiento, típicamente en infantes con alrededor de 6 meses.

La enfermedad de principio Krabbe tardía ocurre más tarde en la infancia o en temprano la adolescencia.

¿Quién Corre Riesgo Para Krabbe Disease?

La enfermedad Krabbe es muy rara. Según el Mayo Clinic, la enfermedad hace mella acerca de uno en cada 100,000 personas en los Estados Unidos (Mayo Clinis, 2011). Ocurre más frecuentemente en personas de descendencia escandinava. Un niño tiene un 25% de desarrollar el desorden si ambos padres tienen el gene defectuoso.

¿Qué Es Los Symptoms De Krabbe Disease?

Generalmente, mientras menor la edad de principio de enfermedad Krabbe, más rápido la enfermedad progresará. Las personas que desarrollan enfermedad Krabbe más tarde en la vida pueden tener menos síntomas severos que los niños que obtienen la enfermedad.

La Enfermedad Del Krabbe Precoz

Los síntomas de anterior enfermedad de principio Krabbe incluyen:

Alimentando problemas

Las fiebres

El vómito

La pérdida de control principal

La irritabilidad y el llanto excesivo

La coordinación escasa de movimiento o la rigidez

Los agarres severos

Los espasmos o avanzando dando tumbos de las armas y las piernas

Los cambios de adentro fuerzan tono

El deterioro de función mental y motora

La sordera y la ceguera

La Enfermedad Del Krabbe De Principio Tardia

Los síntomas de enfermedad de principio Krabbe retrasado en niños mayores y los adolescentes incluyen

La pérdida progresiva de vista conduciendo a ceguera

La dificultad caminando

La debilidad del músculo o los músculos rígidos

¿Cómo es La Enfermedad Del Krabbe Diagnosticada?

Un asistente médico conducirá un examen físico a buscar síntomas. El asistente médico tomará una prueba de sangre o una muestra de piel y se lo enviará a un laboratorio para análisis. El laboratorio puede experimentar para la actividad de la enzima GALC en la prueba. Si los niveles de actividad GALC son muy bajo, entonces el niño puede tener enfermedad Krabbe. Las siguientes pruebas también pueden ser realizadas para confirmar un diagnóstico:

El Imagen de Resonancia Magnética (MRI) del cerebro para buscar anomalías. Sin embargo, el MRI puede aparecer que normal independiente de la enfermedad.

Los estudios neurotóxicos de conducción para medir la velocidad en la cual a los impulsos eléctricos están enviados a través del sistema nervioso. La velocidad de conducción neurotóxica será más lenta si la mielina está deteriorada.

La examinación del ojo a buscar indica a través de señas de daño para el nervio óptico

El análisis genético para detectar el defecto genético que causa enfermedad Krabbe. El análisis genético puede estar hecho antes de que un niño nazca. Usando una aguja, un doctor abstraerá fluido amniótico de la madre y enviará la prueba a un laboratorio para probar. Una prueba diagnóstica prenatal es recomendada si cualquier otro miembro de su familia tienen la condición.

Tratamiento

No hay cura para enfermedad Krabbe. Sin embargo, los siguientes tratamientos pueden ser dados a los pacientes para la ayuda alivian sus síntomas: La medicación del anticonvulsantes para detener agarres.

Las drogas para ayudar a aliviar engarrotamientos musculares.

La fisioterapia para ayudar a desacelerar deterioro de músculos.

La terapia ocupacional para ayudar a niños mayores con tareas comunes, como vestirse y comer.

La investigación ha encontrado dos procedimientos que pueden tener efecto sobre la progresión de enfermedad Krabbe, en vez de simplemente tratando los síntomas. Transplante de Médula (también designada trasplante de células de tallo hematopoyético) y trasplante de sangre del cordón. Durante estos procedimientos, una persona con enfermedad Krabbe recibirá células de una persona saludable. Las células nuevas pueden hacer la enzima GALC que el paciente no podría hacer en su propio. Ambos de estos procedimientos tienen riesgos del de

ellos.

Transplante de Médula Ósea

Un adulto donará alguna médula para reemplazar la médula en el niño que tiene enfermedad Krabbe. Los mejores resultados han sólo estado en personas pacientes con enfermedad de principio Krabbe retrasado que ha sido tratada antes de que los síntomas severos que se desarrollan. No ha sido de ayuda en infantes con enfermedad de Krabbe precoz que tienen ya desarrollados síntomas.

La Trasfusión De Sangre Del Cordón

Un doctor transfundirá células del hematopoyéticas del cordón en el paciente. Las células son obtenidas del cordón umbilical de un donante que no está relacionado con el paciente. Se ha mostrado que este procedimiento ayuda sólo a esos pacientes tratados antes de que los síntomas aparezcan.

Complicaciones de la Enfermedad de Krabbe

La enfermedad es usualmente mortal. Desde que daña el sistema nervioso central de una persona, las complicaciones incluyen:

La ceguera

La sordera

La pérdida severa de tono del músculo

El deterioro mental severo

La muerte y fracaso respiratorio

Esperanza de Vida

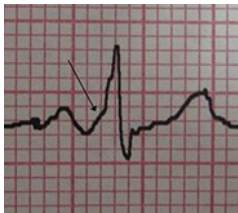
El punto de vista es muy pobre. Por término medio, los infantes que desarrollan enfermedad Krabbe morirán antes de la edad de 2 años.

Los niños que desarrollan la enfermedad más tarde en la vida vivirán un poco más largo, pero típicamente el dado entre 2 y 7 años después de que es diagnosticado.

Prevención

Si ambos padres llevan el defecto genético que causa enfermedad Krabbe, hay una 25 oportunidad de por ciento de pasar la enfermedad a su niño. El riesgo de 25 por ciento de transición en la enfermedad no puede ser aminorado si ambos transmiten la mutación genética, la única forma para evitados el riesgo si los portadores no se decidieran a tener niños. Los padres, sin embargo, pueden enterarse si llevan el gen para enfermedad Krabbe a través de una prueba de sangre. Si hay una historia familiar de enfermedad Krabbe, entonces las pruebas prenatales pueden ser hechas para descubrir si el feto porta la condición. El asesoramiento genético es recomendado para personas con una historia familiar de enfermedad Krabbe si consideran tener niños.

ARTICULO 11. Síndrome de Wolff-Parkinson-White



Una onda delta característica de un paciente con WPW. Nótese el intervalo PR corto.

Una onda delta característica de un paciente con WPW. Nótese el intervalo PR corto.

Clasificación y recursos externos

<u>CIE-10</u>	<u>I45.6</u>
<u>CIE-9</u>	<u>426.7</u>
<u>OMIM</u>	<u>194200</u>
<u>DiseasesDB</u>	<u>14186</u>
<u>MedlinePlus</u>	<u>000151</u>
<u>MeSH</u>	<u>C14.280.067.780.977</u>

El síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) es un síndrome de preexcitación de los ventrículos del corazón debido a una vía accesorio conocida como haz de Kent que transcurre por la parte anterolateral de la aurícula y ventrículo derecho (en caso de ser por el izquierdo se conoce como haz de Ohnell). Esta vía es una comunicación eléctrica anormal de la aurícula al ventrículo.

La prevalencia del síndrome de WPW oscila entre el 0,1% y el 0,3% de la población general.

Aunque la amplia mayoría de individuos con el síndrome de WPW

permanecen asintomáticos a lo largo de toda su vida, hay un riesgo de muerte súbita asociada con el síndrome. Es poco frecuente (incidencia menor de 0,6%^{1 2}), y se debe a las taquiarritmias que esta vía accesoria produce en el individuo.

Índice

- 1 Signos y síntomas
- 2 Fisiopatología
 - o 2.1 Haz de Kent
- 3 Diagnóstico
- 4 Estratificación del riesgo
- 5 Tratamiento
- 6 Epónimo
- 7 Referencias

Signos y síntomas

Los pacientes suelen estar asintomáticos. Sin embargo, durante los episodios de taquicardia supraventricular, el individuo puede experimentar palpitaciones (percepción de los propios latidos del corazón), mareo, dificultad para respirar, y en ocasiones sensación de desmayo. Un ECG mostrará la "onda delta" característica.

Fisiopatología

Representación gráfica del síndrome de Wolff-Parkinson-White

En los individuos sin el síndrome, la actividad eléctrica en el corazón se inicia en el nódulo sinusal (localizado en la aurícula derecha), se propaga al nódulo auriculoventricular (AV), y sigue a través del haz de His a los ventrículos del corazón.

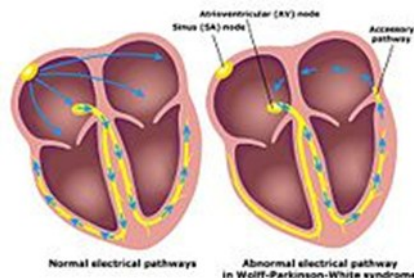
El nódulo AV actúa como "barrera", limitando la actividad eléctrica que llega a los ventrículos del corazón. Esta función del nódulo AV es importante, porque si las señales generadas en las aurículas del corazón aumentan su ritmo (caso de la fibrilación auricular o el aleteo auricular), el nódulo AV limitará la actividad eléctrica que comunicará a los ventrículos. Por ejemplo, si las aurículas se activan eléctricamente a 300 latidos por minuto, la mitad de esos impulsos eléctricos serán bloqueados por el nódulo AV, para que los ventrículos se activen a 150 latidos por minuto (dando un pulso de 150 latidos por minuto). Otra propiedad importante del nódulo AV es que reduce los impulsos eléctricos individuales. Esto se manifiesta en el ECG en el intervalo PR, esto es, el tiempo que va desde la activación de las aurículas (onda P) a la activación de los ventrículos (complejo QRS). Los individuos con el síndrome de WPW presentan una vía accesoria de conducción auriculoventricular que se conoce como **haz de Kent**. Corresponde a una comunicación eléctrica anormal entre las aurículas y los ventrículos. Esta vía accesoria no comparte las propiedades del nódulo AV citadas anteriormente, con lo que puede conducir la actividad eléctrica a un ritmo significativamente más alto que el nódulo AV.

En el ejemplo de antes, si un individuo tenía un ritmo auricular de 300 latidos por minuto, el haz accesorio es capaz de conducir todos los impulsos eléctricos de las aurículas a los ventrículos, haciendo que los ventrículos se activen a 300 latidos por minuto. Un ritmo cardíaco demasiado rápido es potencialmente peligroso, porque puede causar inestabilidad hemodinámica. En algunos casos, la combinación de una vía accesoria y arritmias cardíacas puede desencadenar fibrilación ventricular, una de las principales causas de muerte súbita cardíaca.

Haz de Kent

El **haz de Kent** es una vía de conducción accesoria entre las aurículas y los ventrículos del corazón. Se trata de una vía anormal que está presente en un pequeño porcentaje de la población general. Esta vía es un haz de tejido de conducción que puede encontrarse o bien entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, en cuyo ca-

so se denomina *preexcitación de tipo A*, o bien entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, en cuyo caso se denomina *preexcitación de tipo B*.³ Los problemas surgen cuando esta vía crea un circuito eléctrico que evita el nódulo AV. El nódulo AV tiene la propiedad de disminuir la velocidad de los impulsos eléctricos, mientras que la vía que se establece través del haz de Kent no. Cuando se realiza una



conexión eléctrica anormal a través de este haz, se produce la taquiarritmia. A fin de tratar a las personas con WPW, se destruye el haz de Kent por medio de la ablación con radiofrecuencia. Este procedimiento lo realizan casi exclusivamente los electrofisiólogos cardíacos.

Diagnóstico

Esta pulsación de una tira de ritmo en V2 muestra hallazgos característicos del síndrome de WPW, como la onda delta característica (por encima de la barra azul), el intervalo PR corto (barra roja) de 0,08 segundos, y el complejo QRS ensanchado (verde) de 0,12 segundos.

En un individuo asintomático, el síndrome de WPW suele diagnosticarse mediante el ECG de superficie. Aquí se encuentra un rasgo característico de este síndrome, la onda delta, que se manifiesta en la pendiente del principio de la rama ascendente de la onda R, al ser menos pronunciada de lo normal. Después de algunas centésimas de segundo, la pendiente vuelve a ser normal. Esta onda delta, que se verifica antes y durante la fase inicial de la onda R, acarrea un acortamiento del intervalo PR y un alargamiento de la duración del complejo QRS, así como trastornos de repolarización.

Si el paciente experimenta episodios de fibrilación auricular, el ECG mostrará una taquicardia polimórfica de complejo ancho. Esta combinación de fibrilación auricular y WPW se considera peligrosa, por lo que están contraindicados la mayoría de fármacos antiarrítmicos.

Cuando un individuo está en ritmo sinusal (ritmo normal), las características de un ECG con WPW son un intervalo PR corto (menor de 120 ms) y un complejo QRS ancho (mayor de 110 ms) con presencia de onda delta.

En individuos con el síndrome de WPW, la actividad eléctrica, que se inicia en el nódulo sinusal, viaja a través de la vía accesoria así como a través del nódulo auriculoventricular para activar los ventrículos mediante ambas vías de acceso. Puesto que la vía accesoria no frena el impulso eléctrico (cosa que sí hace el nódulo AV), éste activa primero los ventrículos mediante la vía accesoria, e inmediatamente después mediante el nódulo AV. Esto ocasiona un intervalo PR corto y la presencia de ondas delta.

Es normal que pacientes con WPW a menudo manifiesten más de una vía accesoria. En algunos pacientes se han encontrado hasta ocho vías anormales suplementarias, en especial en individuos con anomalía de Ebstein.

En ocasiones se ha asociado el síndrome de Wolff-Parkinson-White con la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), una forma de enfermedad mitocondrial.⁴

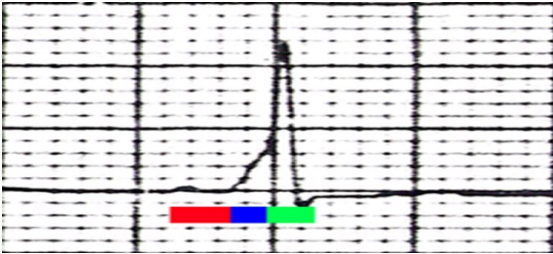
Estratificación del riesgo

ECG de 12 derivaciones de un paciente con WPW. Nótese la onda delta característica y el intervalo PR corto.

El tratamiento depende de la estratificación del riesgo del individuo. Ésta se realiza para determinar qué individuos con el síndrome de WPW están en peligro de sufrir muerte cardíaca súbita (MCS), que en estos individuos se debe a la propagación de una arritmia auricular a los ventrículos a un ritmo muy alto.

Debería realizarse un buen interrogatorio en busca de episodios de síncope o palpitaciones (percepción repentina del propio latido del corazón, normalmente irregular) inexplicables, que pueden deberse a episodios anteriores de taquicardias relacionadas con la vía eléctrica accesoria.

Los individuos con síndrome de WPW en los cuales las ondas delta desaparecen con el aumento del ritmo cardíaco son los que tienen el menor riesgo de padecer MCS. Esto es porque la pérdida de la onda delta demuestra que la vía accesoria no puede conducir los impulsos eléctricos a un ritmo alto (en la dirección anterógrada). Por lo general, estos individuos no tendrán una conducción rápida por la vía accesoria durante los episodios de fibrilación auricular.



La estratificación de riesgo se realiza mejor mediante estimulación eléctrica programada (EEP) en el laboratorio de electrofisiología cardíaca. Es un procedimiento invasivo, en el cual el ritmo de propagación del impulso por la vía accesoria se determina estimulando las aurículas e induciendo una fibrilación auricular transitoria.

Entre los factores de alto riesgo que pueden estar presentes durante una EEP destacan: un periodo refractario efectivo de la vía accesoria menor que 270 ms, múltiples vías accesorias, posición septal de la vía e inducibilidad de taquicardia supraventricular. Generalmente se considera que los individuos con cualquiera de estos factores tienen alto riesgo de padecer MSC, por lo que deben ser tratados en consecuencia.⁵

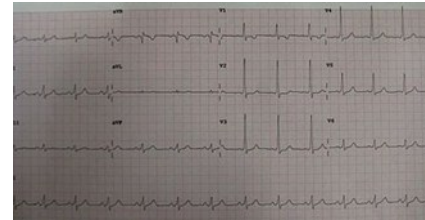
No está del todo claro si la estratificación invasiva del riesgo (con estimulación eléctrica programada) es necesaria en los individuos asintomáticos.⁶ Mientras algunos grupos abogan por la aplicación de la EEP para la estratificación de riesgo en todos los individuos menores de 35 años, otros solamente se la proponen a individuos cuyo historial médico hace pensar en una taquiarritmia, puesto que la incidencia de muerte súbita es baja.^{1 2}

Tratamiento

Es posible que los pacientes de WPW que sufran taquidisrritmias puedan requerir cardioversión eléctrica si su condición es crítica. Si es más estable, puede recurrirse al tratamiento médico. A menudo, los pacientes con fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida son tratados con procainamida para estabilizar su ritmo cardíaco. También puede

aplicarse la cardioversión a los pacientes con ritmo cardíaco acelerado y complejo QRS ancho.

El tratamiento definitivo para el síndrome de WPW es una destrucción de la vía eléctrica anormal mediante la ablación con catéter por radiofrecuencia, procedimiento que es realizado casi exclusivamente por electrofisiólogos cardíacos. Ahora bien, no a todos los individuos con el síndrome de WPW se les realiza la ablación, porque hay riesgos inherentes implicados en el procedimiento. El verapamilo está contraindicado para pacientes con fibrilación o aleteo auricular con antecedentes de WPW. La adenosina



también ha demostrado efectividad al WPW.

Cuando la realiza un electrofisiólogo experimentado, la ablación por radiofrecuencia tiene una alta tasa de éxito.⁷ Si se realiza bien, el paciente está por lo general curado. Después de una ablación satisfactoria, las tasas de recurrencia son menores al 5%.⁷ Los individuos con una anomalía de Ebstein subyacente pueden desarrollar vías accesorias suplementarias durante la progresión de su enfermedad.

Epónimo

El síndrome toma su nombre de John Parkinson, Paul Dudley White y Louis Wolff.⁸

Referencias

1. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ, Holmes DR Jr, Gersh BJ. (1993). «A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989». *Circulation*. 87 (3): pp. 866-73. PMID 8443907.
2. Fitzsimmons PJ, McWhirter PD, Peterson DW, Kruyer WB (2001). «The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: a long-term follow-up of 22 years». *American Heart Journal* 142 (3): pp. 530-6. PMID 11526369 doi 10.1067/mhj.2001.117779.
3. Atrial and Ventricular Depolarization Changes (en inglés)

4. Mashima Y, Kigasawa K, Hasegawa H, Tani M, Oguchi Y. (1996). «High incidence of pre-excitation syndrome in Japanese families with Leber's hereditary optic neuropathy». Clinical Genetics 50 (6): pp. 535-7. PMID 9147893.
5. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. (2003). «A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome». New England Journal of Medicine 349 (19): pp. 1803-11. PMID 14602878.
6. Campbell RM, Strieper MJ, Frías PA, Collins KK, Van Hare GF, Dubin AM (2003). «Survey of current practice of pediatric electrophysiologists for asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome». Pediatrics 111 (3): pp. e245-7. PMID 12612279.
7. Pappone C, Lamberti F, Santomauro M, Stabile G, De Simone A, Turco P, Pannain S, Loricchio ML, Rotunno R, Chiariello M (1993). «Ablation of paroxysmal tachycardia in Wolff-Parkinson-White syndrome» (en italiano). Cardiologia 38 (12 Suppl 1): pp. 189-97. PMID 8020017.
8. Wolff, J. Parkinson, P. D. White. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. American Heart Journal, St. Louis, 1930, 5: 685.

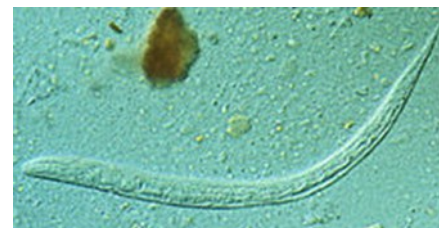
Véase también

- Síndrome de Lown-Ganong-Levine
- Sistema de conducción eléctrica del corazón
- Electrocardiograma

Enlaces externos

- MedlinePlus Enciclopedia Médica: Síndrome de Wolff-Parkinson-White
- Wolff Parkinson White, Síndrome de - Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español
- Síndrome de Wolf Parkinson White
- Wolff-Parkinson-White (WPW)
- Wolff Parkinson White por la Fundación Española del Corazón
- Dos telemetrías reales de Wolff Parkinson White.

ARTICULO 12. Estrongiloidiasis



Larva del Strongyloides stercoralis

Clasificación y recursos externos

CIE-10

B78

CIE-9

127.2

MedlinePlus

000630

PubMed

Buscar en Medline mediante PubMed (en inglés)

La estrongiloidiasis es una parasitosis intestinal tisular, causada por el nematodo Strongyloides stercoralis. Es una enfermedad humana importante en personas inmunodeficientes.

Índice

- 1 Epidemiología
- 2 Etiología y Ciclo Vital
- 3 Patología
- 4 Síntomas
- 5 Diagnóstico

- 6 Tratamiento
- 7 Referencias

Epidemiología

La duración del ciclo es de aproximadamente 1 mes, la longevidad del parásito adulto de unos 3 meses. El período prepatente dura de 25 a 30 días y el período de incubación, 5 días.

- Fuente de transmisión parasitaria o reservorio: Hombre infectado (duodeno).
- Forma parasitaria de eliminación: Larva rabditoide (L2)
- Puerta de salida: Ano
- Medio de eliminación: Heces
- Medio de evolución: Suelo y/o intestino
- Forma parasitaria infectante: Larvas filariforme (L3)
- Medio de penetración: Penetración activa transcutánea.
- Puerta de entrada: Piel
- Hospedador susceptible: Hombre sano

Etiología y Ciclo Vital

La estrongiloidiasis es una geohelmintiasis muy común y cosmopolita con predominio subtropical, tropical, húmedo y cálido. El hombre se infecta por la penetración de su piel al estar en contacto (manos, pies y espalda) por la larva en estadio filariforme (L3), asociado con malos hábitos higiénicos y precariedad socioeconómica. Una particularidad de este parásito es que puede producirse autoinfección, es decir, los gusanos adultos que se encuentran inmersos en las vellosidades intestinales, producen larvas rabditiformes (250 µm de lar-

go) que van hacia la luz intestinal a partir de la cual pueden tomar dos vías, una de ellas es que se eliminan con las heces y cumplan con un ciclo en el suelo, en donde estas adquirirán la capacidad de ser infecciosas al contacto percutáneo; y otra, es que de forma directa muden en la luz intestinal, se conviertan en larvas filariformes con capacidad de atravesar la pared intestinal e irse a pulmones, de donde a continuación migrarán de forma ascendente hasta ser deglutidas, e irán al intestino delgado como gusanos adultos, completando así el ciclo. Los gusanos machos son muy pocos, pero las hembras pueden dividirse por partenogénesis.

Patología

Las larvas causan traumatismo, daños mecánicos e inflamatorios en la piel, mucosa intestinal y pulmón en su tránsito por estos órganos.

- Piel: Dermatitis, pápula, eritema, erosión, inflamación, úlceras e infecciones secundarias (bacteriana, por ejemplo).
- Pulmón: Pequeñas hemorragias, erosiones inflamatorias.

Síntomas

Muy a menudo (cerca del 50%) las personas afectadas por esta infestación son asintomáticos. En especial, la infección crónica produce:

- Ardor, urticaria y/o prurito en el o los punto(s) de penetración de la larva, especialmente en la espalda, nalgas y muñecas.¹
- Neumonitis o Síndrome de Loeffler: causada por una reacción alérgica a las larvas en su tránsito por el pulmón.
- Tos, fiebre, ronquera, faringitis, náuseas, vómitos y notable eosinofilia.
- Síntomas gastrointestinales.
- Dolor abdominal (periumbilical) tipo cólico, diarrea, mareo, tumoración

móvil e indolora, migraciones espontáneas por boca o ano, duodenitis y síndrome diarreico intermitente.

- Otros síntomas.
 - Hemorragias digestivas, pérdida de peso, colitis crónica leve, eosinofilia.
- Complicaciones de particular importancia en inmunosuprimidos.
 - Ileo paralítico, obstrucción intestinal, colitis pseudomembranosa, pancreatitis, meningitis, sepsis, Malabsorción, Enteritis, Sepsis por gram negativos, Neumonía,

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser muy difícil, se requieren pruebas especializadas, y a menudo se necesitan repetir muchas veces: - Examen de heces; método de Baermann.

- Aspiración/Biopsia de contenido duodenal, que se hace temprano en la mañana antes de comer.
- Prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas en busca de Anticuerpos contra antígenos de Strongyloides.

Las referencias clínicas y epidemiológicas completas determinarán un correcto diagnóstico diferencial pues simula cáncer gástrico. El examen parasitológico directo, y por sedimentación (Método de Baermann), inmunología, ELISA y anticuerpos fluorescentes conducen a un diagnóstico definitivo de la parasitosis.

Tratamiento

Los antiparasitarios ivermectina, albendazol y tiabendazol son eficaces contra los parásitos causantes de la enfermedad. Los pamoato de

Oxantel y de pirantel son también usados en ciertos casos que amerite.

Referencias

1. University of Maryland Medical Center.

ARTICULO: 13. Síndrome de Kearns-Sayre

Clasificación y recursos externos

<u>CIE-10</u>	<u>H49.8</u>
<u>CIE-9</u>	<u>277.87</u>
<u>CIAP-2</u>	<u>F95</u>
<u>OMIM</u>	<u>530000</u>
<u>eMedicine</u>	<u>ped/2763</u>
<u>MeSH</u>	<u>D007625</u>

El síndrome de Kearns-Sayre (abreviado como SKS), también conocido como enfermedad oculocraneosomática o enfermedad oculocraneosomática-neuromuscular con fibras rojas rasgadas, es una enfermedad genética rara producida por una delección de entre 1000-10000 pares de bases en el ADN mitocondrial. Fue descubierta en los años 1950 por Thomas Kearns y George Sayre.

Índice

- 1 Cuadro clínico
- 2 Genética
- 3 Pronóstico
- 4 Epónimo
- 5 Referencias
- 6 Enlaces externos

Cuadro clínico

Las características del SKS aparecen normalmente antes de los 20

años pero puede ser despertada en cualquier etapa de vida. La esperanza de vida de una persona afectada por el SKS se encuentra enteramente comprometida y se reduce en un 60% aproximadamente de manera súbita cuando pasan de 3 a 5 años a partir del momento en que se presentan los síntomas referentes al desarrollo de la enfermedad. Estudios científicos llevados a cabo en EEUU, Brasil, Alemania y Francia muestran un aumento en la cantidad de seres afectados por dicha enfermedad, incluidos niños de ambos sexos a partir de los 4 años de edad, a los que se les atribuye también la "Sudden Death" (muerte súbita).

La expresión del SKS afecta de manera crítica a nivel oftalmológico, especialmente en el ojo. Las personas con SKS tienen una oftalmoplejia externa progresiva, es decir, debilidad o parálisis de los músculos oculares que disminuye los movimientos del ojo causando ptosis palpebral (caída del párpado superior). Los individuos afectados poseen también una condición ocular conocida como retinitis pigmentaria, que resulta de la degeneración del tejido fotosensitivo de la retina, dándole un aspecto manchado. Esta retinopatía puede causar pérdida de visión.

Además, las personas con SKS presentarán al menos uno de los siguientes síntomas:

- Defectos en la conducción cardíaca: anomalías de las señales eléctricas que controlan el latido del corazón
- Ataxia: problemas de coordinación que provocan inestabilidad al caminar.
- Altos niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (fluido que rodea y protege el cerebro y la médula)

A nivel neurológico se expresa mediante síntomas clásicos de mio-

patía mitocondrial, entre ellos los de mayor gravedad refieren dolor neu-rálgico progresivo y debilidad muscular generalizada. Clínicamente los pacientes presentan debilidad muscular en ambas extremidades, cefa-leas agudas y dificultades cognitivas (comúnmente demencia). También se observan habitualmente lesiones en la sustancia blanca.

Otros rasgos característicos y secuelas del SKS: disfagia proximal, pér-dida de audición, acidosis láctica, defectos renales, desórdenes gastro-intestinales y dificultades en el aparato digestivo, enfermedades hepáti-cas, complicaciones respiratorias derivadas de las cardiopatías, retardo en el crecimiento y baja estatura. Además, las personas con SKS suelen presentar ocasionalmente diabetes mellitus.

Una de las características citológicas de esta enfermedad son las fibras rojas rasgadas, que se pueden observar en los miocitos de los afecta-dos y que aparece como un exceso en la cantidad de mitocondrias. Por ello, uno de los métodos de diagnóstico de mayor efectividad resulta ser la biopsia muscular combinada con microscopia electrónica

Genética

El síndrome de Kearns Sayre se desarrolla por una mutación de ADN mitocondrial que resulta en una delección de longitud variable. La más común, presente en aproximadamente un tercio de los afectados por SKS, conlleva la eliminación de 4678 nucleótidos (4.9 kb, desde la posi-ción, correspondientes a 12 genes mitocondriales que codifican para proteínas de la cadena de transporte de electrones. La pérdida de estos genes produce un déficit de producción de energía celular, ya que afec-ta a la gravemente a la fosforilación oxidativa, además de a la produc-ción de proteínas mitocondriales. Aún no se sabe la relación entre los síntomas y signos del SKS y la delección de estos genes mitocondriales, aunque probablemente se deban a la falta de energía celular, especial-

mente en el ojo, cuyos tejidos son altamente dependientes de la energía generada en mitocondrias.

A diferencia de la mayoría de las enfermedades mitocondriales no se hereda por vía materna, sino que sucede por una mutación al azar. Al presentarse mediante una mutación en un punto del desa-rrollo embrionario, el SKS se desarrolla como una enfermedad hete-roplásmica, es decir, coexisten mitocondrias con ADN mutado y ADN normal. Esto hace que la expresión de la enfermedad pueda diferir entre individuos, ya que la distribución de ADN mitocondrial mutado en cada célula, tejido y órgano determinará los efectos feno-típicos de la enfermedad y será dependiente del momento del desa-rollo en el que la mutación aparezca.¹

Pronóstico

No existe cura por el momento para el síndrome de Kearns-Sayre, pero existe tratamiento paliativo para la enfermedad que puede en algunos casos alcanzar el 30% de recuperación sintomática proviso-ria. Esta adaptación paliativa no se refleja a nivel biológico. En gene-ral solo se dispone de medicación paliativa para aliviar los síntomas de la enfermedad en los pacientes, cabe aclarar que la aplicación de tratamientos físicos quedan descartados y no se recomienda debido a que reduce la esperanza de vida del paciente. Se recomienda pre-venir y conservar las mitocondrias debido a que estas son escasas en el paciente. Como medicación alternativa existe el siguiente lista-do de componentes los que contribuyen a una recuperación de me-diano plazo sobre los pacientes afectados pero su aplicación no im-plica la cura de la enfermedad sino más bien mejorar ampliamente los síntomas de esta enfermedad como así también su calidad de vida.[cita requerida]

Dosis diaria

- Susicinato sódico: 4000 miligramos (4 g).
- Vitamina C: 2000 mg (2 g).
- Acido lipólico: 600 mg (0,6 g).
- Riboflavina: 200 mg (0,2 g).
- Cloruro de Magnesio: 200 mg (0,2 g).
- Coenzima Q10: 150 mg (0,15 g).
- Vitamina K3: 60 mg (0,06 g).

La utilización de antioxidantes, inmunizadores y complementos vitamínicos contribuyen a la mejora de calidad de vida del paciente debido a la disminución de los síntomas.[Frente a ello es importante destacar la intervención y el control por parte de un profesional especialista en nutrición.

La práctica de controles y estudios deben presentar una periodización cada 6 meses a nivel patológico y de 1 año a nivel biológico.

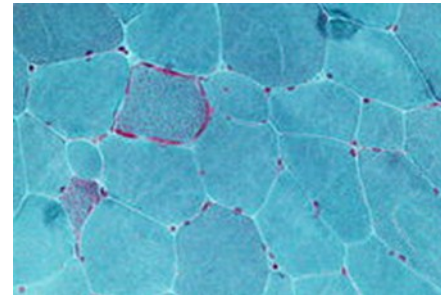
Epónimo

Se llama así por Thomas Kearns y George Sayre.2

Referencias

1. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/kearns-sayre-syndrome>
2. Kearns T, Sayre G (1958). «Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases». A.M.A. archives of ophthalmology 60 (2): pp. 280-9. PMID 13558799.

ARTICULO: 14. Enfermedad mitocondrial



Micrografía mostrando fibras rojas rotas, un signo de algunas enfermedades mitocondriales.

Clasificación y recursos externos

<u>CIE-9</u>	<u>277.87</u>
<u>DiseasesDB</u>	<u>28840</u>
<u>MeSH</u>	<u>D028361</u>

Además de la información genética contenida en el núcleo celular (en los cromosomas), las células cuentan también con una pequeña proporción de ADN extranuclear que se encuentra localizado en las mitocondrias.

Las enfermedades mitocondriales son desordenes resultantes de la deficiencia de una o más proteínas localizadas en las mitocondrias e involucradas en el metabolismo. Hay descritas unas 150 mutaciones que acaban en enfermedades de distinto tipo. Las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, o bien por mutaciones en genes nucleares que codifican para proteínas implicadas en el correcto funcionamiento de la mitocondria. Las enfermedades mitocondriales causan el ma-

yor daño a las células del cerebro, corazón, hígado, músculos esqueléticos, riñones y del sistema endocrino y respiratorio, ya que los tejidos con mayor dependencia del metabolismo mitocondrial (es decir, aquellos que requieren un mayor aporte energético) son los más sensibles a las mutaciones mitocondriales.

La gravedad y el espectro de estas enfermedades parecen desproporcionados respecto a la contribución del ADN mitocondrial al genoma humano.

Dependiendo de cuáles sean las células afectadas, los síntomas pueden incluir: pérdida del control motor (pérdida de equilibrio, epilepsia, temblores, etc.), debilidad muscular y dolor, desórdenes gastrointestinales y dificultades para tragar, retardo en el crecimiento, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, diabetes, complicaciones respiratorias, crisis, problemas visuales (ceguera, cataratas, entre otros) y auditivos (sordera-a menudo afectando a ambos oídos-), acidosis láctica, retrasos en el desarrollo, susceptibilidad a las infecciones, problemas de fertilidad (sobre todo en el sexo femenino), problemas hormonales y dificultad al tragar y al absorber nutrientes (conllevando a una pérdida de peso, entre otras muchas patologías observadas).¹

Índice

- 1 Causas
 - o 1.1 Herencia materna
- 2 Heteroplasmia y homoplasmia
 - o 2.1 No confundir con otros tipos de herencia monogénica
 - 2.1.1 Herencia autosómica recesiva
 - 2.1.2 Herencia ligada al X recesiva
 - 2.1.3 Herencia autosómica dominante

- o 2.2 Casos esporádicos (cuando no hay familiares afectados)
- 3 Pruebas clínicas de genética molecular
 - o 3.1 Complicaciones
 - o 3.2 Consejo genético y nuevas terapias
- 4 Síntomas más comunes
 - o 4.1 En el cerebro
 - o 4.2 En los nervios
 - o 4.3 En los músculos
 - o 4.4 En los riñones
 - o 4.5 En el corazón
 - o 4.6 En el hígado
 - o 4.7 En ojos y oídos
 - o 4.8 En el páncreas y otras glándulas
 - o 4.9 Sistémicos
- 5 Clasificación
 - o 5.1 Encefalomiopatías mitocondriales
 - o 5.2 Otras enfermedades mitocondriales
- 6 Véase también
- 7 Referencias

Causas

Como se mencionó, el factor común entre las enfermedades, es la pérdida de la capacidad metabólica por parte de las mitocondrias de los tejidos o zonas afectadas. El metabolismo requiere de cientos de reac-

ciones químicas, y cuando uno o más de los intermediarios en estas reacciones no funciona de forma adecuada, hay una crisis energética. Como resultado, los productos del metabolismo incompleto, pueden acumularse como "veneno" en el cuerpo.

Este "veneno" puede interrumpir otras reacciones químicas importantes para la supervivencia celular, empeorando aún más la crisis energética. Además, estas moléculas pueden actuar como radicales libres (sustancias reactivas que por sí solas forman compuestos dañinos con otras moléculas) causando un daño a las mitocondrias a través del tiempo.

La gravedad y el espectro de las enfermedades mitocondriales parece en un primer vistazo desproporcionado respecto a la cantidad tan pequeña de ADN mitocondrial en el genoma humano si lo comparamos con la cantidad de ADN presente en el núcleo celular (alrededor del 0.1% corresponde al ADN mitocondrial -unos 37 genes-, frente al 99.9% restante -unos 24000 genes nucleares-). Sin embargo, este hecho no se debe al capricho de la naturaleza, sino que existen unas causas determinadas y definidas que dan lugar a este hecho:

- Todo el ADN mitocondrial es codificante, mientras que en el nuclear existen múltiples intrones no codificantes de genes.
 - Existen menos mecanismos de reparación genética de posibles mutaciones o errores de lectura que en el núcleo.
 - La mitocondria es un orgánulo donde existe una gran presencia de radicales libres.
- o Estos dos últimos puntos hacen que la tasa de mutación llegue a ser diez veces mayor que en el núcleo, lo que explica la gran cantidad de enfermedades genéticas de origen mitocondrial.

Para muchos pacientes, la enfermedad mitocondrial es una condición

heredada. Un porcentaje incierto de pacientes adquieren los síntomas debido a otros factores, incluyendo toxinas mitocondriales. El tipo de herencia de las enfermedades mitocondriales es por herencia materna.

Herencia materna

Las enfermedades mitocondriales con herencia materna (también conocida como herencia mitocondrial o citoplasmática) son probablemente tan comunes como las enfermedades mitocondriales autosomales recesivas. Todas las enfermedades de herencia materna son enfermedades mitocondriales.¹ Algunos ejemplos son: el síndrome MELAS, el síndrome MERRF, el síndrome NARP y la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

En la herencia mitocondrial se produce el denominado efecto de cuello de botella: el ovocito destruye todas las mitocondrias paternas y la gran mayoría de las maternas; las mitocondrias maternas no destruidas se multiplican. Así, todo el ADN mitocondrial (mtDNA) es heredado de la madre. En el caso de existir una mutación en el ADN mitocondrial, las mujeres portadoras de dicha mutación siempre la transmiten a su descendencia, mientras que los varones nunca lo harán. En consecuencia, un hijo comparte la misma secuencia de mtDNA con sus hermanos o hermanas, y madre, pero no con su padre.

Cada una de las células contiene un número variable de copias de mtDNA, a menudo miles. La mayoría de los individuos "normales" tiene células homoplásmicas, es decir, células que contienen mtDNA normal solamente.

Los individuos con enfermedad mitocondrial de herencia materna, y sus parientes de parte materna, usualmente tienen células heteroplásmicas, es decir, que parte del mtDNA es normal y parte contiene la mutación.

Las proporciones de heteroplasma difieren, a menudo en forma drástica, entre los miembros familiares de parte materna. Existe un umbral de la proporción de mtDNA mutante a mtDNA normal, que varía en los diferentes tejidos y en las diferentes mutaciones, luego del cual la célula se convierte en deficiente.

Como consecuencia, los síntomas, gravedad, edad de inicio, etc., de una enfermedad mitocondrial pueden variar ampliamente dentro de una familia. De modo que, a pesar de que una madre con una mutación en el mtDNA pasará la mutación a toda su descendencia, no todos los hijos mostrarán los síntomas necesariamente. Y en el caso de que un hijo muestre los síntomas, la enfermedad puede ser muy diferente respecto de sus hermanos dependiendo del porcentaje de mtDNA mutante en cada región del cuerpo. Esto constituye una explicación al hecho de que las enfermedades mitocondriales con herencia materna presenten un cuadro o espectro clínico tan amplio.

A diferencia de las enfermedades mitocondriales autosomales recesivas, la edad de inicio de las enfermedades mitocondriales de herencia materna se da usualmente a mayor edad, incluyendo desde niños de 1 a 2 años hasta adultos.¹

Heteroplasma y homoplasma

Artículo principal: Heteroplasma

El número de mitocondrias por célula varía según el tipo de célula de que se trate pudiendo llegar a existir más 500 mitocondrias por célula. Además, cada una de ellas puede tener entre 2 y 10 copias de ADN mitocondrial. Este hecho puede hacer que dentro de una misma célula existan distintas poblaciones de mitocondrias.

- Homoplasmático: individuo que posee todas las mitocondrias con el mismo genoma.

- Heteroplasmático: individuo con una mezcla de poblaciones distintas de mitocondrias. Ejemplo: puede tener dos poblaciones diferentes de mitocondrias. Puede ser que la persona tenga en todas sus células los dos tipos mitocondriales o que esté más restringido y tenga un tipo de mitocondria en un tejido, y el otro tipo en otro tejido diferente.

La heteroplasma puede acabar en sustituciones de poblaciones por fenómenos de deriva o selección.

Por tanto, a partir de estos dos conceptos podemos clasificar dos tipos de herencia materna:

- Herencia materna homoplasmática: herencia todo o nada.
- Herencia materna heteroplasmática: afectados según relación de los tipos de mitocondrias. El grado de la enfermedad dependerá de la proporción de mitocondrias con mutaciones en el tejido afectado.

No confundir con otros tipos de herencia monogénica

Herencia autosómica recesiva

La herencia autosómica recesiva es probablemente el modelo más común en las enfermedades mitocondriales, incluyendo desórdenes de oxidación de ácidos grasos, ciclo de Krebs, unidades de la cadena de transporte de electrones codificadas en el núcleo, factores de ensamblaje y transportadores. En la herencia autosómica recesiva, los padres son mínimamente portadores de la copia defectuosa del gen. Si el ovocito y el espermatozoide que lo fecunda tienen la copia defectuosa del gen, entonces el hijo manifestará la enfermedad.

Por consiguiente, en la herencia autosómica recesiva, estadística-

mente hablando, el 25% de la descendencia manifestará la enfermedad, el 50% será portador sano y el 25% restante no portará ninguna copia defectuosa del gen.

A pesar de que existen excepciones (especialmente en los desordenes de oxidación de ácidos grasos), las enfermedades mitocondriales con herencia autosómica recesiva generalmente resultan en enfermedades graves con inicio en la infancia. En hermanos afectados, la enfermedad es similar en edad de inicio, gravedad y órganos involucrados.¹

Herencia ligada al X recesiva

En las enfermedades ligadas al X, el defecto genético se localiza en el cromosoma X, y usualmente afecta solo a los varones. Esto se debe a que las mujeres tienen dos cromosomas X (uno de la madre y uno del padre), mientras que los varones tienen solo 1, heredado de la madre. Las mujeres con un cromosoma X normal y uno mutado en general no manifiestan la enfermedad debido a la presencia del gen normal. Sin embargo, estas mujeres tienen el riesgo de pasar el defecto a su descendencia y en consecuencia son llamadas "portadoras". Por otro lado, como un varón solo tiene un cromosoma X, si este es mutado, no tendrá ninguna copia normal y desarrollará la enfermedad.

Si una mujer portadora tiene hijos, habrá un 50% de probabilidad de que pase el gen defectuoso a su descendencia. Si una hija recibe el gen defectuoso de la madre, esta se convertirá en portadora también. Si un hijo recibe el gen defectuoso de la madre, este desarrollará la enfermedad.

Una excepción importante es que algunas mujeres pueden presentar una "versión débil" de la enfermedad. En situaciones raras, la enfermedad en los varones es tan grave que es letal antes del nacimiento, de modo que solo se nota la afección en las

mujeres. Sin embargo en todas las enfermedades ligadas al X, los varones y las mujeres son afectados de forma diferente, con los varones siempre afectados en forma más grave que las mujeres.

Entre las enfermedades mitocondriales, el tipo más común de deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa (E1 alpha) es ligado al X. Paradójicamente, esta es una de las pocas enfermedades ligadas al X en las que las mujeres heterocigotas manifiestan síntomas graves.

Herencia autosómica dominante

En la herencia autosómica dominante, solo una copia del gen defectuoso es necesaria para que se desarrolle la enfermedad asociada. Esto significa que las personas que sufren de la enfermedad, tienen un 50% de pasar el gen defectuoso un individuo de su descendencia. Sin embargo, con un gen normal y uno mutado, estos individuos podrán mostrar o no síntomas de la enfermedad. Y de mostrar síntomas, la gravedad puede variar ampliamente. Respecto de la gran variedad de manifestaciones en individuos con un gen defectuoso, las enfermedades mitocondriales de herencia autosómica dominante y las de herencia materna son similares. Sin embargo, en las enfermedades de herencia autosómica dominante, pero nunca en las de herencia materna, los varones pueden pasar el gen defectuoso a su descendencia.

Entre las enfermedades mitocondriales, una forma rara del síndrome de Kearns-Sayre es de herencia autosómica dominante.

Casos esporádicos (cuando no hay familiares afectados)

En la mayoría de los casos, el paciente es el único miembro de la familia afectado con enfermedad mitocondrial. Estos se llaman ca-

sos esporádicos. En estos casos todos los afectados serán heteroplásmicos, ya que siempre que parece de forma espontánea una enfermedad mitocondrial es heteroplásmica.

No todas las enfermedades mitocondriales tienen un origen principal genético. Por ejemplo, los medicamentos anti-retrovirales usadas para tratar el VIH/SIDA pueden dañar a las mitocondrias y causar síntomas debido a la resultante falla energética. La interrupción del suministro de estas drogas revierte el proceso y los síntomas cesan. Hay muchas otras causas ambientales de enfermedad mitocondrial, y probablemente muchas de las que no se sabe.¹

La mayoría de las enfermedades mitocondriales probablemente sean tanto genéticas como ambientales en lo que respecta a su origen. Por ejemplo, en el caso de los medicamentos anti-retrovirales, miles de individuos no experimentan problemas con estas drogas, mientras que un grupo reducido sí. Es probable entonces que en estos que haya una predisposición genética de unos pocos a una enfermedad "ambiental".

Cuando el origen de la enfermedad es genético, en general la mutación fue heredada, pero esto no es siempre así.¹ Existen nuevas mutaciones o mutaciones "de novo". En particular deleciones de mtDNA tienden a ser mutaciones no presentes en la madre o hermanos. Sin embargo, deleciones con duplicaciones son usualmente heredadas.

En conclusión, en los casos en los que el paciente es el único miembro de la familia con enfermedad mitocondrial, la condición es probablemente genética, y puede haber sido heredada o no. Pueden estar involucrado tanto el DNA nuclear como el mtDNA. La herencia es probablemente autosómica recesiva o materna, pero no necesariamente. La condición puede ser no heredada, es decir, deberse a una nueva mutación.

En el mtDNA, la frecuencia de mutaciones es alrededor de 10 veces la correspondiente al ADN nuclear, debido a diferentes motivos como son: la ausencia de histonas protectoras adosadas, la ausencia del efectivo sistema de reparación que posee el DNA nuclear y la exposición a los radicales libres originados en la fosforilación oxidativa.⁵

Las enfermedades como el síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Pearson y la oftalmoplejía progresiva externa se considera que se deben a reacomodamientos en el mtDNA a gran escala, mientras que otras enfermedades, tales como el síndrome MELAS, la neuropatía óptica hereditaria de Leber, el síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rotas (MERRF) y otras se deben a mutaciones puntuales en el mtDNA.

Pruebas clínicas de genética molecular

Los estudios se suelen realizar en biopsias de músculo esquelético (donde se concentran gran cantidad de mitocondrias), ya que muchas veces no se detectan en sangre. Métodos empleados para diagnóstico genético de las enfermedades mitocondriales:

- Southern para detectar grandes deleciones o duplicaciones.

Con esta técnica se realizan estudios de hibridación con ADN genómico, así como RFLP. El procedimiento consiste en digerir el ADN mitocondrial con enzimas de restricción cuyas dianas se han descrito en el ADN (se emplea la base de datos MITOMAP [1] para determinar las dianas) y, posteriormente, se realiza el southern con sondas mitocondriales. Las mutaciones casi siempre alteran el patrón de corte de las enzimas, dado que se modifican las dianas o la longitud de los fragmentos digeridos.

- PCR y análisis de mutación concreta.

En este caso se amplifica la región de ADN de interés por PCR y luego

go se aplica digestión con restrictasas, igual que en el caso anterior, para estudiar el polimorfismo de la longitud de los fragmentos (RFLP). Esta técnica se basa en que la presencia de mutaciones crea nuevos puntos de corte que pueden dar lugar a fragmentos de distintos tamaños.

- Secuenciación del genoma mitocondrial entero.

Complicaciones

- La gravedad de la enfermedad no correlaciona con el grado de heteroplasmia: no se puede hacer diagnóstico predictivo por amniocentesis ni estudiar si los hijos van a tener o no la enfermedad, sólo se pueden hacer estudios para confirmar la enfermedad una vez que ya la padece.
- La presencia o no de la enfermedad no se puede predecir con el grado de heteroplasmia detectado en determinado tejido. Se han registrado casos en los que miembros con un mayor porcentaje de ADN mitocondrial mutado no presentan síntomas o estos son menos graves que los que experimenta otro pariente suyo con menos ADN mutado en sus mitocondrias.
- Puede haber una expresión variable en miembros de una familia con una mutación en homoplasmia.
- No todas las mutaciones dan lugar a fenotipos patológicos.
- Elección del tejido sobre el que realizar el análisis: en tejidos en división desaparecen las mitocondrias anormales, mientras que en los tejidos inactivos se acumulan.
- La distribución por tejidos de la heteroplasmia varía con la edad.
- Las mitocondrias que presenan deleciones en su genoma se duplican algo más rápido que aquellas que no presenta delección (existe menos ADN que replicar), por lo que proliferan más y, a la larga, las mitocon-

drias con delección van sustituyendo a las normales. Esto puede provocar que a partir de cierta edad aparezcan síntomas relativos a una enfermedad mitocondrial.

Consejo genético y nuevas terapias

Todas las características anteriores hacen que el consejo genético en este tipo de enfermedades sea bastante turbio. En aquellas parejas que deseen tener hijos y en cuyas familias existan antecedentes de estas enfermedades, las técnicas PGD (Diagnóstico preimplantatorio) y PND (Diagnóstico prenatal) no tienen, en la mayoría de los casos, un valor pronóstico. Es decir, no permiten garantizar que el futuro bebé nacerá sano (sin la enfermedad mitocondrial que padece la madre), incluso si se detectan mitocondrias aparentemente normales. Ambas técnicas pueden servir para descartar embriones cuya carga mitocondrial mutada sea elevada, de forma que se presuma que en el futuro se desarrollará la enfermedad mitocondrial en cuestión. En tales casos, se puede practicar una interrupción voluntaria del embarazo (IVE). No obstante, también puede darse el caso de que un embrión con mayor cantidad de ADN mitocondrial mutado, sea descartado en el procedimiento de IVF, cuando podría no haber tenido la enfermedad. En definitiva, las condiciones de heteroplasmia y expresión variable asociadas a las enfermedades mitocondriales, impiden predecir el grado de la patología que pueda desarrollarse. Este hecho hace que el consejo genético para estas parejas afectadas que deseen tener hijos, se limite a presentar la posibilidad de que su futuro hijo desarrolle la enfermedad, así como las alternativas clínicas de las que disponen, siendo imposible predecir la gravedad de la enfermedad.

Cabe mencionar, que los casos en los que la madre es portadora de una mutación homoplásmica son los más complejos a la hora de concebir. Dado al carácter homoplásmico de la mutación, todos

los hijos que tenga dicha mujer portarán las mitocondrias afectadas y, consiguientemente, padecerán la enfermedad (salvo raras excepciones). De esta manera, la única alternativa que se le plantea para tener hijos es recurrir a la adopción o a la donación de óvulos de una donante sana. En ninguno de los dos casos, la madre biológica (la portadora de la mutación mitocondrial) mantendrá un vínculo genético con el niño nacido. Para muchas parejas esto último se plantea como un grave conflicto, puesto que desean enormemente tener hijos relacionados genéticamente.

Nuevas alternativas para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales están siendo valoradas. La HFEA (Human Fertilisation and Embriology Authority) ha lanzado en el Reino Unido una encuesta pública para que los ciudadanos den su opinión al respecto de estas nuevas técnicas, que han pasado a denominarse como "técnicas de reemplazamiento mitocondrial". Dentro de este concepto tan amplio, se encuentran la transferencia del huso mitocondrial (MST) y la transferencia pronuclear (PNT). Ambas técnicas consisten básicamente en extraer el núcleo de la madre portadora de la mutación en el ADN mitocondrial y transferirlo a un oocito enucleado de una donante sana e implantar el embrión resultante de la posterior fecundación, en el útero materno, como en cualquier procedimiento de IVF.

La diferencia principal de ambas técnicas es que en el caso de la MST se emplean oocitos todavía no fecundados, mientras que en PNT se emplean cigotos en un estadio muy temprano del desarrollo (cuando aún no se han unido los pronúcleos paterno y materno). Estos procedimientos darían lugar a lo que la prensa ha convenido en denominar "embriones de tres padres" (del inglés, "three-parent embryos") y, a pesar de que aún no han sido llevados a cabo en humanos, han levantado una gran polémica. Sin embargo, existen evidencias para creer que estas nuevas aproximaciones constituyen la úni-

ca alternativa para que parejas con enfermedades mitocondriales en la línea materna, puedan concebir hijos sanos genéticamente relacionados con ambos progenitores. No obstante, las implicaciones psicológicas y éticas hacen que esto todavía no sea una alternativa disponible para tales parejas. 6

Síntomas más comunes

Las enfermedades mitocondriales pueden afectar las células del cerebro, nervios, músculos, riñones, corazón, hígado, ojos, oídos o páncreas. Según las características del caso, puede haber un órgano afectado, más de uno, o inclusive todos los órganos pueden estar afectados. Dependiendo de las características de la enfermedad, de las características del individuo y de factores ambientales, la gravedad de la enfermedad puede ir desde leve hasta fatal.

Dependiendo de cuales son las células del cuerpo afectadas, algunos de los síntomas pueden ser:

En el cerebro

- retrasos en el desarrollo,
- demencia,
- problemas neuropsiquiátricos,
- migrañas,
- características de autismo,
- retraso mental,
- convulsiones,
- parálisis cerebral atípica,
- accidentes cerebrovasculares

En los nervios

- debilidad (puede ser intermitente),
- ausencia de reflejos,
- desmayos,
- dolor neuropático,
- disautonomía - inestabilidad de la temperatura y otros problemas disautonómicos

En los músculos

- debilidad,
- calambres,
- problemas gastrointestinales,
- pérdida de la movilidad,
- síndrome del intestino irritable,
- hipotonía,
- dolor muscular,
- reflujo esofágico,
- diarrea o constipación

En los riñones

- Acidosis Tubular Renal

En el corazón

- defectos de conducción cardíaca,
- cardiomiopatía

En el hígado

- hipoglucemia,

- insuficiencia hepática

En ojos y oídos

- baja visión y ceguera,
- ptosis palpebral,
- oftalmoplejía,
- atrofia óptica,
- hipoacusia y sordera,
- estrabismo adquirido,
- retinitis pigmentosa

En el páncreas y otras glándulas

- diabetes y insuficiencia pancreática exocrina, (incapacidad de producir enzimas digestivas),
- hipoparatiroidismo (calcio bajo),

Sistémicos

- dificultad para aumentar de peso,
- fatiga,
- vómitos,
- baja estatura,
- problemas respiratorios

Clasificación

Encefalomiopatías mitocondriales

Algunos ejemplos de encefalomiopatías mitocondriales son:

- Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios seudoincubales (MELAS)
 - o grado variable de deterioro cognitivo y demencia
 - o acidosis láctica
 - o accidentes cerebrovasculares
 - o accidentes isquémicos transitorios
 - o pérdida de la audición
 - o pérdida de movilidad
 - o pérdida de peso
- Síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rotas (MERRF)
 - o epilepsia mioclónica progresiva
 - o la observación con el microscopio óptico de biopsias musculares coloreadas con coloración tricrómica permite distinguir un patrón en armadura característico, con cúmulos de mitocondrias
 - o baja estatura
- Síndrome de Kearns-Sayre
 - o oftalmoplejía externa
 - o defectos de conducción cardíaca
 - o pérdida de audición neurosensorial
- Oftalmoplejía externa progresiva (PEO)
 - o superposición de síntomas con muchas otras encefalomiopatías mitocondriales

Otras enfermedades mitocondriales

- Diabetes mellitus y sordera (DAD)
 - o esta combinación en una edad temprana se puede deber a enfermedad mitocondrial
 - o la diabetes mellitus y la sordera se pueden encontrar juntas también por otras razones
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)
 - o pérdida de la visión comenzando en la edad adulta temprana
 - o síndrome de Wolff-Parkinson-White
 - o enfermedad del tipo de la esclerosis múltiple
- Síndrome de Leigh
 - o luego del desarrollo normal la enfermedad comienza usualmente en el primer año de vida, pero los primeros síntomas pueden aparecer en la adultez
 - o ocurre una rápida declinación en la función y es evidenciada por ataques, estados alterados de la conciencia, demencia y falla respiratoria

Referencias

1. Richard Boles, M.D. and Terri Mason, Inheritance & Genetics, United Mitochondrial Disease Foundation
2. Brown, R. M.; Dahl, H.-H. M.; Brown, G. K.: X-chromosome localization of the functional gene for the E1-alpha subunit of the human pyruvate dehydrogenase complex. Genomics 4: 174-181, 1989. PubMed ID: 2737678
3. Brown, G. K.; Otero, L. J.; LeGris, M.; Brown, R. M.: Pyruvate

dehydrogenase deficiency. J. Med. Genet. 31: 875-879, 1994. PubMed ID: 7853374

4. Leveille, A. S.; Newell, F. W.: Autosomal dominant Kearns-Sayre syndrome. Ophthalmology 87: 99-108, 1980. PubMed ID: 7383548

5. Genesser, Histología, Pág. 88, 3° Edición, Editorial Médica Panamericana

6. Debating mitochondrial replacement. <http://mitochondria.hfea.gov.uk/mitochondria/>

ARTICULO 15. Síndrome de Leigh

Clasificación

<u>CIE-10</u>	<u>G31.8</u>
<u>CIE-9</u>	<u>330.8</u>
<u>OMIM</u>	<u>256000</u>
<u>DiseasesDB</u>	<u>30792</u>
<u>MeSH</u>	<u>D007888</u>

El síndrome de Leigh (Enfermedad de Leigh, Encefalomiopatía necrotizante infantil subaguda), es un desorden neurodegenerativo progresivo de inicio temprano con una neuropatología característica, que consiste de lesiones focales bilaterales en una o más áreas del sistema nervioso central, incluyendo el tronco del encéfalo, el tálamo, ganglios basales, cerebelo y médula espinal. Las lesiones son zonas de desmielinización, gliosis, necrosis, espongiosis o de proliferación de capilares. Los síntomas dependen de cuales son las áreas del sistema nervioso central que se encuentran afectadas. La causa subyacente más común es un defecto en la fosforilación oxidativa.

Causas

El síndrome de Leigh puede ser consecuencia de una deficiencia de cualquiera de los complejos mitocondriales de la cadena de transporte de electrones: deficiencia del complejo I, deficiencia del complejo II,2 deficiencia del complejo III,3 deficiencia del complejo IV, deficiencia del complejo V.1 Como puede ser consecuencia de deficiencia de coenzima Q o del complejo piruvato deshidrogenasa.

Se considera que en un 30% a 40% de los casos, estas deficiencias o

disfunciones se deben a mutaciones en el ADN mitocondrial (mtDNA).⁴ Aproximadamente del 10% al 20% de los individuos con el síndrome de Leigh, portan la mutación T8993G o T8993C en el gen MT-ATP6.^{5 6 7} Del 10% al 20% aproximadamente tienen mutaciones en otros genes del mtDNA.⁴

Síndrome de Leigh debido a deficiencia del complejo I

Morris et al. (1996) describieron a la deficiencia del Complejo I como una importante causa del síndrome de Leigh. Identificada en 7 de los 25 pacientes del estudio, era la segunda anomalía bioquímica más común, después de la deficiencia del complejo IV.

Loeffen et al. (1998) describieron las primeras mutaciones en un componente del complejo I codificado por el núcleo, NDUFS8, en un paciente con síndrome de Leigh que murió a las 11 semanas de vida. En 2 hermanos varones con el síndrome de Leigh confirmado postmortem, Smeitink and van den Heuvel (1999) identificaron una mutación en el gen nuclear NDUFS7, el cual codifica para una subunidad del complejo I.

Referencias

1. Saltar a: a b Online Mendelian Inheritance in Man, LEIGH SYNDROME; LS
2. Bourgeron, T.; Rustin, P.; Chretien, D.; Birch-Machin, M.; Bourgeois, M.; Viegas-Pequignot, E.; Munnich, A.; Rotig, A.: Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nature Genet.* 11: 144-149, 1995. PubMed ID: 7550341
3. de Lonlay, P.; Valnot, I.; Barrientos, A.; Gorbatyuk, M.; Tzagoloff, A.; Taanman, J.-W.; Benayoun, E.; Chretien, D.; Kadhon, N.; Lombes, A.; Ogier de Baulny, H.; Niaudet, P.; Munnich, A.; Rustin, P.; Rotig, A.: A

mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nature Genet.* 29: 57-60, 2001. PubMed ID: 11528392

4. Thronburn DR, Rahman S.. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. *GeneReviews.* 2003 Disponible en: [1].
5. Ir a ↑ Santorelli FM, Shanske S, Macaya A, DeVivo DC, Di-Mauro S. The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome. *Ann Neurol.* 1993; 34: 827-34. PubMed ID: 8250532
6. Ir a ↑ Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, Christodoulou J, Thorburn DR. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol.* 1996; 39: 343-51. PubMed ID: 8602753
7. Ir a ↑ Makino M, Horai S, Goto Y, Nonaka I. Confirmation that a T-to-C mutation at 9176 in mitochondrial DNA is an additional candidate mutation for Leigh's syndrome. *Neuromuscul Disord.* 1998; 8: 149-51. PubMed ID: 9631394
8. Morris, A. A. M.; Leonard, J. V.; Brown, G. K.; Bidouki, S. K.; Bindoff, L. A.; Woodward, C. E.; Harding, A. E.; Lake, B. D.; Harding, B. N.; Farrell, M. A.; Bell, J. E.; Mirakhur, M.; Turnbull, D. M.: Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann. Neurol.* 40: 25-30, 1996. PubMed ID: 8687187
9. Loeffen, J.; Smeitink, J.; Triepels, R.; Smeets, R.; Schuelke, M.; Sengers, R.; Trijbels, F.; Hamel, B.; Mullaart, R.; van den Heuvel, L.: The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 63: 1598-1608, 1998. PubMed ID: 9837812

10. Smeitink, J.; van den Heuvel, L.: Human mitochondrial complex I in health and disease. Am. J. Hum. Genet. 64: 1505-1510, 1999. PubMed ID: 10330338

ARTICULO 16. Úlcera de Buruli



Clasificación

<u>CIE-10</u>	<u>A31.1 (ILDS A31.120)</u>
<u>CIE-9</u>	<u>031.1</u>
<u>DiseasesDB</u>	<u>8568</u>
<u>MeSH</u>	<u>D009165</u>

cera de Buruli en manos.

La úlcera de Buruli es una enfermedad infecciosa tropical causada por el *Mycobacterium ulcerans*, de la misma familia de bacterias que la lepra y la tuberculosis. Se han registrado casos de UB en más de 30 países, sobre todo de clima tropical o subtropical, pero es posible

que también se dé en otros países donde todavía no se haya reconocido. La notificación de casos es baja debido a los escasos conocimientos sobre la enfermedad, su distribución focal y el hecho de que afecta sobre todo a las comunidades rurales pobres. Las perspectivas de control de la enfermedad se están ampliando gracias a los progresos continuos en la comprensión de su transmisión, la creación de nuevos instrumentos diagnósticos y el desarrollo de medidas terapéuticas y profilácticas.

Índice

- 1 Historia
- 2 Introducción
- 3 Diagnóstico
- 4 Síntomas
- 5 Tratamiento
- 6 Enlaces externos
- 7 Referencias

Úl-

Historia

En 1897, Sir Albert Cook, médico británico que trabajaba en el Hospital Mengo de Kampala (Uganda), describió úlceras cutáneas compatibles con la UB. En 1948, el profesor Peter MacCallum y sus colaboradores hicieron una descripción detallada de la enfermedad en seis pacientes de la zona de Bairnsdale, cercana a Melbourne (Australia), y fueron los primeros que aislaron el microorganismo causante: *M. ulcerans*. En el sur de Australia la enfermedad todavía se conoce como úlcera de Bairnsdale. En la década de los sesenta se registraron muchos casos en el condado de Buruli (el actual distrito de Nakasongola), en Uganda, y de ahí procede el nombre más común de la enfermedad: úlcera de

Buruli. A partir de 1980, la UB se ha propagado rápidamente en varias zonas del mundo, y sobre todo en África occidental, lo cual llevó a la Organización Mundial de la Salud a actuar en 1998. Debido a los escasos conocimientos sobre la enfermedad, al aumento de su extensión geográfica y a sus graves consecuencias, la Asamblea de la Salud adoptó en 2004 una resolución destinada a mejorar la vigilancia y el control de la UB y a acelerar la investigación para desarrollar mejores instrumentos de control.

Introducción

La Úlcera de Buruli es la tercera infección más común causada por una micobacteria, *Mycobacterium ulcerans*. Las dos primeras corresponderían a *Mycobacterium tuberculosis* en primer lugar y *Mycobacterium leprae* en segundo lugar (1). Es una de las enfermedades tropicales más emergentes y desatendidas actualmente (2)(3)(4). La UB es una enfermedad necrotizante de la piel (sobre dermis profunda y tejido subcutáneo), que afecta principalmente a los niños, produciendo úlceras masivas, que desfiguran y puede llegar a dejar lesiones incapacitantes de por vida. Debido a los escasos conocimientos sobre la enfermedad, al aumento de su extensión geográfica y a sus graves consecuencias, la Asamblea de la Salud adoptó en 2004 una nueva resolución destinada a mejorar la vigilancia y el control de la UB y a acelerar la investigación para desarrollar mejores instrumentos de control. (2) Las mayores tasas de incidencia en los países de África occidental de Benín, Costa de Marfil y Ghana. En Costa de Marfil se han registrado aproximadamente 24 000 casos entre 1978 y 2006; en Benín, cerca de 7000 entre 1989 y 2006, y en Ghana, más de 11 000 desde 1993 (2). Otros países africanos en los que ha registrado la enfermedad destacan Angola, Burkina Faso, Camerún, Congo, República Democrática del Congo, Guinea Ecuatorial,

Gabón, Guinea, Liberia, Nigeria, Sudán, Togo y Uganda. En Asia, la UB se presenta con mayor frecuencia en Papúa Nueva Guinea, con casos esporádicos en China, Indonesia, Japón y Malasia. En Australia, las regiones del sur son endémicas y el número de casos notificados ha aumentado en los últimos años: 25 en 2004, 47 en 2005 y 72 en 2006; En las Américas del Sur, la Guayana Francesa es un foco conocido de la UB, con casos esporádicos en Perú, Surinam, México y, más recientemente, Brasil.

También se reportan muchos casos sobre viajeros a zonas endémicas de Europa, Estados Unidos y Canadienses (2) (3).

La determinación exacta de la prevalencia y la carga de morbilidad requiere investigaciones considerables, entre otros motivos porque:

1. Los conocimientos sobre la enfermedad son insuficientes, tanto entre los trabajadores sanitarios como entre la población general, lo cual hace que haya una importante subnotificación;
2. Las personas más afectadas por la UB viven en zonas rurales remotas y tienen poco contacto con el sistema de salud;
3. Las formas de presentación clínica de la enfermedad son variables, por lo que la UB se confunde a menudo con otras úlceras y enfermedades cutáneas tropicales.
4. La UB no es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos países.

La UB prevalece cerca de masas de agua (ríos de curso lento, estanques, pantanos y lagos); también se han producido casos tras inundaciones. Las actividades que tienen lugar cerca de masas de agua, como las actividades agrícolas, constituyen factores de riesgo, y la utilización de ropas protectoras parece reducir el riesgo de contraer

la enfermedad (1) (3). Pueden verse afectadas personas de ambos sexos y de todas las edades, pero la mayoría de los pacientes son niños de menos de 15 años. La enfermedad puede afectar a cualquier parte del cuerpo, pero las lesiones están localizadas en las extremidades en aproximadamente un 90% de los casos, pero cerca de un 60% se produce en las extremidades inferiores (3). Observaciones anecdóticas de la UB en los niños de padres múltiples han sugerido una posible predisposición genética, con el apoyo de los estudios moleculares (4). Los factores de riesgo sobre la UB dentro de las áreas endémicas incluyen :

- La falta de ropa protectora
- La exposición a fuentes naturales de agua sin protección
- La inadecuada atención de menores de las heridas de la piel
- El virus de inmunodeficiencia humana puede aumentar el riesgo para la UB o estar asociado con agresividad BU.

El modo de transmisión sigue en estudio. Algunos pacientes dicen que las lesiones aparecen en sitios que han sufrido traumatismos. Hay investigaciones que indican que en África algunos insectos acuáticos del orden Hemiptera (Naucoridae y

Belostomatidae) pueden albergar *M. ulcerans* en sus glándulas salivares y transmitir la enfermedad a animales de experimentación. Datos más recientes procedentes de Australia indican que los mosquitos de las marismas son positivos para el ADN de *M. ulcerans*, aunque todavía no se ha confirmado que transmitan el microorganismo.

Se sigue investigando el papel exacto de los insectos y de otros factores en la transmisión de esta enfermedad al ser humano. Tampoco hay pruebas de que la enfermedad se transmita de persona a persona. El modo más posible de la transmisión es local, por un traumatis-

mo pequeño, en la piel y que a menudo pasa inadvertida. Lo permite la inoculación de *M. ulcerans*. *M. ulcerans* crece muy lentamente in vivo, tiene una temperatura óptima de crecimiento de aproximadamente 32°C, lo que explica su predilección por la piel y su restringida diseminación. Sin embargo, los huesos pueden ser infectados, debido a la difusión linfática o diseminación hematológica. Cepas aisladas de infecciones en huesos humanos no crecen a 37°C, por lo que la osteomielitis es una de las características enigmáticas de la UB (2), (3). Por lo tanto podemos destacar 3 características importantes de la *M. ulcerans* :

1. Su baja temperatura óptima de crecimiento hace que la piel y tejido subcutáneo sea su territorio exclusivo.
2. Su tasa de crecimiento lento que se traduce a que las lesiones progresen lentamente.
3. La síntesis de la exotoxina mycolactona, que tiene una gran potencia citotóxica e inmunosupresora. Este es el único factor conocido de virulencia conocido en la bacteria.

Diagnóstico

El diagnóstico de la UB se basa generalmente en las manifestaciones clínicas ya que con frecuencia no puede confirmarse por las limitaciones de acceso a los servicios de laboratorio. El diagnóstico por laboratorio incluye la tinción ácido-alcohol resistente, la histopatología, el cultivo de la micobacteria y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

- Tinción ácido-alcohol resistente: es la técnica de laboratorio más fácilmente disponible, se requiere una muestra tomada con una torunda del borde de una úlcera. En el contexto de un área endémica, con una fuerte sospecha clínica de la UB, esta prueba supone alrededor del 40 por ciento de sensibilidad. Además, la presencia de bacilos ácido al-

cohol resistentes no descarta otras infecciones relacionadas, tales como *M. tuberculosis* u otras micobacterias ambientales.

- El cultivo: *M. ulcerans* crece en laboratorio en Lowenstein-Jensen lentamente, para que los resultados sean positivos se requiere que pase al menos 6 semanas. La sensibilidad de esta técnica es baja, alrededor de un 60 %. Las especies se pueden obtener por biopsia o PAF de la lesión ulcerada o sobre el centro de la lesión no ulcerada. El cultivo muestra más alto rendimiento a partir de muestras de la placa y más bajo si es de las lesiones edematosas. El medio de transporte óptimo es en líquido Middlebrook7H9 caldo suplementado con polimixina B, anfotericina B, el ácido nalidíxico, trimetoprima y azlocilina (PANTA); muestras en este medio puede ser almacenado y transportado a temperatura ambiente.

- Histología: El estudio *M. ulcerans* histológico de una muestra supone el método diagnóstico con mayor sensibilidad (82%). El diagnóstico realizado en lesiones tempranas (durante los primeros 6 meses de evolución) muestran necrosis coalescente, oclusión vascular, hemorragia y un alto número de bacilos ácido-alcohol resistentes. En lesiones más tardías la formación de granulomas es más evidente y hay un menor número de bacilos ácido-alcohol resistentes.

- PCR: para realizar una PCR se utiliza la secuencia de inserción 2404, que se inserta en el genoma de *M. ulcerans*. La sensibilidad de esta técnica es alta, entre 70 y 80 %. Esta herramienta se ha aplicado clínicamente en las zonas endémicas, y es una importante herramienta de investigación para el estudio de las fuentes ambientales de infección. En las formas edematosas de la enfermedad, el rendimiento diagnóstico de la PCR suele ser relativamente baja. Aspiración con aguja fina es la muestra ideal para la evaluación de

PCR de las lesiones no ulceradas.

La prueba de tuberculina en la piel, por lo general, resulta positivo durante el curso de la enfermedad, a pesar de que las pruebas cutáneas no se recomiendan por una serie de razones: pueden ser negativas al inicio del curso de la infección y, cuando son positivas, no pueden diferenciar entre las infecciones causadas por distintas micobacterias.

Síntomas

Las lesiones en las extremidades son las más comunes un 60% en las extremidades inferiores y un 30 % en las extremidades superiores aunque pueden aparecer en tronco e incluso en la cara 10%. El periodo de incubación de las lesiones relacionadas con un traumatismo oscila entre 2 semanas a 3 años. Entre los 54 y los 70 días, ya podemos encontrarlos bacilos ácido- alcohol resistentes. La mayoría de las lesiones son indoloras. Los recientes estudios han observado que las lesiones de UB no presenten dolor puede estar relacionada por la invasión al nervio. (4) La primera lesión generalmente comienza con un nódulo o una zona edematosa indolora que avanza formando una úlcera con bordes laminados, extendiéndose a los lados. Provocándose una necrosis por la destrucción del tejido. La úlcera suele ser única, aunque a veces se puede presentar diseminada, con mayor frecuencia en los niños. No se suele presentar ni fiebre ni adenopatía. Hay varias razones por las que los pacientes acuden a su centro de salud consultando por su enfermedad de forma avanzada. En primer lugar debido a las características de la misma enfermedad que se desarrolla silenciosamente. La aparición del nódulo puede pasar desapercibido y la aparición de la úlcera es también sin dolor y con una evolución muy lenta. Por último los individuos a menudo viven en zonas rurales aisladas, son limitados recursos financieros y educativos, dificultando así el acceso a la asistencia sanitaria. La evolución no suele conducir a la muerte pero las complicaciones son comu-

nes. La recuperación espontánea es posible. Las úlceras pueden conducir a una infección secundaria del hueso provocando osteomielitis o una infección secundaria de la herida por otras bacterias. Las lesiones óseas son más comunes en niños. La diseminación a hueso está relacionada con el número de lesiones cutáneas. (1) La UB puede provocar lesiones incapacitantes como son las contracturas producidas por la cicatrización de las heridas, o las amputaciones.

Tratamiento

La pauta básica para el tratamiento de la UB es el tratamiento con antibióticos. Antiguamente, se apostaba más por los tratamientos invasivos quirúrgicos, sin embargo se vio que las tasas de curación eran mayores con antibióticos. El protocolo tiene ciertas diferencias en caso del tratamiento de úlceras pequeñas y grandes, recomendando un desbridamiento de tejido necrótico en úlceras mayores a 15 cm. Sin embargo, está contraindicada la cirugía en lugares críticos cercanos a la órbita o los genitales.

Los antibióticos más efectivos son la rifampina combinada con un aminoglucósido, fluorquinolona, macrólido o dapsona. No se recomienda monoterapia en ningún caso. En el año 2004, se publicó un estudio por la OMS que explícitamente recomendó la combinación de rifampina (10mg/kg, 1 vez al día vía oral) en combinación con estreptomina (15mg/kg, 1 vez al día, vía intramuscular), durante 8 semanas.

La recomendación de esta combinación se basa en un estudio hecho en el oeste de África, donde se trataron 224 pacientes, de los cuales se llegaron a curar el 96% con tratamiento antibiótico de rifampina/estreptomina y quirúrgico, y el 47% de las úlceras se curaron solo con tratamiento antibiótico(5) . La vacunación con BCG proporciona cierta protección contra la UB, de 6 a 12 meses después de la vacu-

nación, y que la vacunación con BCG neonatal se reduce el riesgo de la UB osteomielitis en los que adquieren en la infancia o BU adultos (3).

Enlaces externos

- [Página de la OMS sobre la úlcera de Buruli](#)

Referencias

1. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM. Buruli Ulcer: Advances in Understanding Mycobacterium ulcerans Infection. *Dermatologic Clinics*. 2011 Jan;29(1):1–8.
2. Walsh DS, Portaels F, Meyers WM. Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008 Oct; 102(10):969–78.
3. Portaels F, Silva MT, Meyers WM. Buruli ulcer. *Clinics in Dermatology*. 2009 May; 27(3):291–305.
4. Abgueguen P, Pichard E, Aubry J. L'ulcère de Buruli ou infection à Mycobacterium ulcerans. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2010 Feb;40(2):60–9.
5. Chauty A, Ardant MF, Adeye A, Euyerte H, Guédénon A, et al. Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans disease). *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:4029-35

ARTICULO: 17. Síndrome de Caplan

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es la hinchazón (inflamación) y cicatrización de los pulmones en personas con artritis reumatoidea que han estado expuestas al polvo de las minas que contienen carbón. La enfermedad pulmonar se denomina neumoconiosis de los mineros del carbón.

Causas

El síndrome de Caplan es causado por la inhalación de polvo de las minas del carbón, lo cual causa inflamación y puede llevar al desarrollo de muchas protuberancias (nódulos) pulmonares pequeñas y a una enfermedad leve de las vías respiratorias similar al asma.

Algunas personas que han estado expuestas al polvo presentan una cicatrización pulmonar severa, llamada fibrosis masiva y progresiva, que le dificulta a los pulmones el transporte de oxígeno al torrente sanguíneo. Las personas con artritis reumatoidea no parecen tener una mayor probabilidad de presentar esta complicación de la cicatrización.

El síndrome de Caplan es muy poco común en los Estados Unidos

Síntomas

- Tos
- Dolor e inflamación articular
- Nódulos cutáneos (nódulos reumatoideos)
- Dificultad respiratoria
- Sibilancias

Pruebas y exámenes

El médico elaborará una historia clínica detallada del paciente, inclu-

yendo preguntas acerca de los trabajos (pasados y presentes) y otras posibles fuentes de exposición al polvo de las minas. El médico igualmente llevará a cabo un examen físico, prestando atención especial a cualquier enfermedad en las articulaciones y la piel.

Otros exámenes pueden ser:

- Radiografías de tórax
- Tomografía computarizada del tórax
- Radiografías de las articulaciones
- Pruebas de la función pulmonar
- Examen del factor reumatoideo

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para el síndrome de Caplan, distinto a tratar cualquier enfermedad pulmonar o articular.

Grupos de apoyo

La asistencia a grupos de apoyo con otras personas que tienen enfermedades similares puede ayudarle a comprender la enfermedad y adaptarse a su tratamiento y otros cambios en el estilo de vida.

Pronóstico

El síndrome de Caplan rara vez produce dificultad respiratoria o discapacidad graves debido a problemas pulmonares.

Posibles complicaciones

- Aumento del riesgo de tuberculosis
- Fibrosis masiva y progresiva (cicatrización)
- Efectos secundarios de los medicamentos

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita médica si presenta síntomas del síndrome de Caplan.

Prevención

Las personas con artritis reumatoidea deben evitar la exposición al polvo perjudicial.

Nombres alternativos

Neumoconiosis reumatoidea

Referencias

Corte TJ, duBois RM. The lungs and connective tissue diseases. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al, eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 58.

Cowie RL, Murray J, Becklake MR. Pneumoconioses and other mineral dust-related diseases. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al, eds. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 65.

Raghu G. Interstitial lung disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 92.

Samet JM. Occupational pulmonary disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap93.

Actualizado: 6/10/2011

Versión en inglés revisada por: David C. Dugdale, III, MD, Professor of

Medicine, Division of General Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine; and Denis Hadjiliadis, MD, Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Medical Director, A.D.A.M., Inc.

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

Hojee la enciclopedia

Temas de MedlinePlus

- Artritis reumatoide
- Enfermedades de los pulmones
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Salud ocupacional

Versión móvil Anuncios de MedlinePlus por email RSS Síguenos en Twitter

Exenciones Derechos de autor Política de privacidad Accesibilidad Criterios de calidad Visores y reproductores

U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 18. Síndrome de Wolff-Parkinson-White

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una enfermedad cardíaca en la cual existe una ruta eléctrica adicional anormal del corazón. La afección puede llevar a episodios de frecuencia cardíaca rápida (taquicardia).

Este síndrome es una de las causas más comunes de trastornos de frecuencia cardíaca rápida en bebés y niños.

Causas

Normalmente, las señales eléctricas en el corazón atraviesan una determinada ruta que lo ayuda a latir de manera regular. El circuito eléctrico del corazón evita que ocurran latidos adicionales e impide que el siguiente latido suceda demasiado pronto.

En las personas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White, algunas de las señales eléctricas del corazón bajan por una ruta adicional o accesoria que puede causar una frecuencia cardíaca muy rápida, llamada taquicardia supraventricular.

La mayoría de las personas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White no tienen ningún otro problema cardíaco. Sin embargo, este problema ha sido vinculado con otras afecciones, como la anomalía de Ebstein. También existe una forma hereditaria.

Síntomas

La frecuencia de los episodios de frecuencia cardíaca rápida depende del paciente. Algunas personas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White pueden presentar sólo unos cuantos episodios de frecuencia cardíaca rápida, mientras que otros la pueden experimentar una o dos veces por semana o más. Algunas veces, no hay síntomas y la afección

se detecta cuando se hace un examen del corazón por otra razón.

Una persona con este síndrome puede presentar:

- Opresión o dolor en el pecho
- Vértigo
- Mareo
- Desmayo
- Palpitaciones (sensación de percibir los latidos cardíacos)
- Dificultad para respirar

Pruebas y exámenes

Un examen llevado a cabo durante un episodio de taquicardia revelará una frecuencia cardíaca mayor a 230 latidos por minuto y una presión arterial normal o baja. Una frecuencia cardíaca normal es de 60 a 100 latidos por minuto en adultos y por debajo de 150 latidos por minuto en neonatos, bebés y niños pequeños. La presión arterial será normal o baja.

Si el paciente no está presentando actualmente taquicardia, el examen físico puede ser completamente normal.

El síndrome de Wolff-Parkinson-White se puede diagnosticar por medio de los siguientes exámenes:

- Monitoreo ambulatorio continuo (monitor Holter)
- ECG (electrocardiograma) que puede mostrar una anomalía llamada onda "delta"

Un examen llamado estudio electrofisiológico intracardíaco (EPS, por sus siglas en inglés) se hace usando catéteres que se pasan hasta el corazón desde una vía intravenosa colocada en la pierna. Puede ayu-

dar a identificar la localización de la ruta eléctrica adicional.

Tratamiento

Se pueden utilizar medicamentos, como la adenosina, los antiarrítmicos y la amiodarona, para controlar o prevenir los episodios de taquicardia.

Si la frecuencia cardíaca no retorna a la normalidad con el medicamento, los médicos pueden usar un tipo de terapia llamada cardioversión eléctrica (shock).

El tratamiento a largo plazo para el síndrome de Wolff-Parkinson-White es la ablación con catéter. Este procedimiento implica la inserción de una sonda (catéter) dentro de una arteria a través de una pequeña incisión cerca de la ingle, para llegar hasta el área del corazón. Cuando la punta alcanza el corazón, se destruye la pequeña área que está causando la frecuencia cardíaca rápida, utilizando un tipo especial de energía llamada radiofrecuencia.

La cirugía a corazón abierto para cauterizar o congelar la ruta accesoria también puede brindar una cura permanente para este síndrome. Sin embargo, la cirugía generalmente se hace sólo si usted la necesita por otras razones.

Expectativas (pronóstico)

La ablación con catéter cura este trastorno en la mayoría de los pacientes. La tasa de efectividad del procedimiento fluctúa entre 85 y 95%. Las tasas de efectividad variarán dependiendo de la localización y el número de rutas accesorias.

Posibles complicaciones

- Complicaciones de la cirugía

- Insuficiencia cardíaca
- Reducción de la presión arterial (causada por la frecuencia cardíaca rápida)
- Efectos secundarios de los medicamentos

La forma más grave de latidos cardíacos rápidos es la fibrilación ventricular. Ésta puede rápidamente llevar a un shock o a la muerte y requiere un tratamiento de emergencia (cardioversión). La fibrilación auricular puede llevar a fibrilación ventricular.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- Presenta síntomas del síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Ya tiene la enfermedad y los síntomas empeoran o no mejoran con el tratamiento.

Debido a que hay algunas formas hereditarias de esta afección, analice con el médico si se debe examinar a los miembros de la familia.

Nombres alternativos

WPW; Síndrome de preexcitación

Referencias

Olgin JE, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2011:chap 39.

Zimetbaum P. Cardiac arrhythmias with supraventricular origin. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 64.

Actualizado: 6/4/2012

Versión móvil Anuncios de MedlinePlus por email RSS Síguenos en Twitter

Exenciones Derechos de autor Política de privacidad Accesibilidad Criterios de calidad Visores y reproductores

U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 19 Enfermedad de Whipple

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una rara afección que impide que el intestino delgado permita el paso de nutrientes hacia el resto del cuerpo. Esto se denomina malabsorción.

Causas

La causa de la enfermedad de Whipple es una infección con una forma de la bacteria llamada *Tropheryma whippelii*. El trastorno afecta principalmente a hombres blancos de mediana edad.

La enfermedad de Whipple es muy poco frecuente y los factores de riesgo se desconocen.

Síntomas

Los síntomas generalmente comienzan de manera lenta. El dolor articular es el síntoma inicial más común. Los síntomas de infección gastrointestinal (GI) con frecuencia se presentan varios años más tarde. Otros síntomas pueden abarcar:

- Dolor abdominal
- Diarrea
- Fiebre
- Coloración de la piel marrón grisácea
- Dolor articular en los tobillos, las rodillas, los codos, los dedos de la mano u otras áreas
- Pérdida de la memoria
- Cambios mentales

- Pérdida de peso Pruebas y exámenes

El médico o el personal de enfermería llevarán a cabo un examen físico, el cual puede mostrar:

- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Soplo cardíaco
- Hinchazón en los tejidos corporales (edema)

Los exámenes para diagnosticar la enfermedad de Whipple pueden abarcar:

- Conteo sanguíneo completo (CSC)
- Prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para buscar la bacteria que causa la enfermedad
- Biopsia del intestino delgado
- Endoscopia de vías digestivas altas (observación del intestino con una sonda flexible y con luz en un proceso llamado enteroscopia)

Esta enfermedad también puede cambiar los resultados de los siguientes exámenes:

- Niveles de albúmina en la sangre
- Grasa sin absorber en las heces (grasa fecal)
- Absorción intestinal de un tipo de azúcar (absorción de D-xilosa)

Tratamiento

Las personas con la enfermedad de Whipple necesitan tomar antibióticos por tiempo prolongado para curar cualquier infección del sistema nervioso central y del cerebro. Se administra un antibiótico llamado

ceftriaxona a través una vena (IV), seguido de otro antibiótico, como trimetoprima con sulfametoxazol, que se toma por vía oral hasta por un año.

Si los síntomas reaparecen durante la terapia con antibióticos, los medicamentos se pueden cambiar.

El médico le debe hacer un seguimiento minucioso a su progreso. Los síntomas de la enfermedad pueden reaparecer después de que usted termine los tratamientos. Las personas que siguen estando desnutridas también necesitarán tomar suplementos dietarios.

Expectativas (pronóstico)

Sin tratamiento, la enfermedad casi siempre es mortal. El tratamiento alivia los síntomas y puede curar la enfermedad.

Posibles complicaciones

- Daño cerebral
- Daño a las válvulas cardíacas (por endocarditis)
- Deficiencias nutricionales
- Reaparición de los síntomas (lo cual puede darse debido a la resistencia al medicamento)
- Pérdida de peso

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si se presenta dolor articular que no desaparece, dolor abdominal o diarrea.

Si está recibiendo tratamiento para la enfermedad de Whipple, consulte con el médico si:

- Los síntomas empeoran o no mejoran.

- Los síntomas reaparecen.
- Se presentan nuevos síntomas.

Nombres alternativos

Lipodistrofia intestinal

Referencias

Maiwald M, von Herbay A, Relman DA. Whipple's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010:chap 106.

West SG. Systemic diseases in which arthritis is a feature. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 283.

Actualizado: 5/15/2014

Versión en inglés revisada por: Jenifer K. Lehrer, MD, Department of Gastroenterology, Frankford-Torresdale Hospital, Aria Health System, Philadelphia, PA. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Isla Ogilvie, PhD, and the A.D.A.M. Editorial team.

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

Versión móvil Anuncios de MedlinePlus por email RSS Síguenos en Twitter

Exenciones Derechos de autor Política de privacidad Accesibilidad Criterios de calidad Visores y reproductores

U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 20 Enfermedad de Gilbert.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es un trastorno común transmitido de padres a hijos. Dicho trastorno afecta la forma como la bilirrubina es procesada por el hígado y provoca que la piel tome un color amarillo (ictericia).

Causas

La enfermedad de Gilbert afecta hasta 1 de cada 10 personas en algunos grupos de raza blanca.

Síntomas

- Fatiga
- Coloración amarillenta de la piel y la esclerótica de los ojos (ictericia leve)

En las personas con el síndrome de Gilbert, la ictericia casi siempre aparece durante momentos de esfuerzo, estrés e infección o cuando no comen.

Pruebas y exámenes

Un examen de sangre de bilirrubina muestra cambios que ocurren con la enfermedad de Gilbert. El nivel de bilirrubina total está levemente elevado; en su mayor parte es bilirrubina no conjugada. Por lo regular, el nivel total es menor de 2 mg/dl y el nivel de bilirrubina conjugada es normal.

La enfermedad de Gilbert está ligada a un problema genético, pero no se necesitan pruebas genéticas.

Tratamiento

No se necesita ningún tratamiento para la enfermedad de Gilbert.

Expectativas (pronóstico)

La ictericia puede aparecer y desaparecer a lo largo de su vida. Es más probable que aparezca durante padecimientos como los resfriados. No causa problemas de salud, pero puede confundir los resultados de los exámenes para ictericia.

Posibles complicaciones

No existen complicaciones conocidas.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si presenta ictericia o dolor abdominal que no desaparece.

Prevención

No hay una forma de prevención comprobada.

Nombres alternativos

Ictericia juvenil intermitente; Hiperbilirrubinemia crónica leve; Ictericia familiar no hemolítica - no obstructiva; Disfunción hepática constitucional; Bilirrubinemia benigna no conjugada

Referencias

Berk PD, Korenblat KM. Approach to the patient with jaundice or abnormal liver test results In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 149.

Lidofsky SD. Jaundice. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 20.

Actualizado: 5/13/2013

Versión en inglés revisada por: David C. Dugdale, III, MD, Professor of Medicine, Division of General Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine. Also reviewed by A.D.A.M. Health Solutions, Ebix, Inc., Editorial Team: David Zieve, MD, MHA, Bethanne Black, Stephanie Slon, and Nissi Wang.

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

Versión móvil Anuncios de MedlinePlus por email RSS Síguenos en Twitter

Exenciones Derechos de autor Política de privacidad Accesibilidad Criterios de calidad Visores y reproductores

U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 21. Síndrome de Zollinger-Ellison.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una afección en la cual hay un aumento de la producción de la hormona gastrina. La mayoría de las veces, un pequeño tumor (gastrinoma) en el páncreas o en el intestino delgado produce niveles altos de gastrina en la sangre.

Causas

El síndrome de Zollinger- Ellison es causado por tumores que por lo general están localizados en la cabeza del páncreas y en la parte superior del intestino delgado. Estos tumores producen la hormona gastrina y se denominan gastrinomas. Los niveles altos de gastrina ocasionan la producción de demasiado ácido gástrico.

Los gastrinomas aparecen como tumores únicos o varios tumores. Aproximadamente de la mitad a dos tercios de los gastrinomas únicos son tumores cancerosos (malignos) que frecuentemente se diseminan al hígado y a los ganglios linfáticos cercanos.

Muchos pacientes con gastrinomas tienen algunos tumores como parte de una afección denominada neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I). Las personas con esta afección a menudo tienen tumores de la hipófisis (cerebro) y de las glándulas paratiroides (cuello), al igual que tumores del páncreas.

Síntomas

- Dolor abdominal
- Diarrea
- Vómitos con sangre (algunas veces)

Pruebas y exámenes

Los signos incluyen úlceras en el estómago y el intestino delgado.

Los exámenes abarcan:

- Tomografía computarizada del abdomen
- Prueba de infusión de calcio
- Ecografía endoscópica
- Cirugía exploratoria
- Nivel de gastrina en la sangre
- Gammagrafía con octreotida
- Prueba de estimulación de secretina

Tratamiento

Los medicamentos denominados inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol y otros) son ahora la primera opción para el tratamiento de esta afección. Estos fármacos reducen la producción de ácido gástrico y ayudan a la curación de úlceras en el estómago y en el intestino delgado. También alivian el dolor abdominal y la diarrea.

La cirugía para extirpar un gastrinoma único se puede hacer si los tumores no se han diseminado a otros órganos. La cirugía del estómago (gastrectomía) para controlar la producción de ácido rara vez es necesaria.

Expectativas (pronóstico)

Incluso con la detección temprana y la cirugía para extirpar el tumor, la tasa de curación es baja. Sin embargo, los gastrinomas tienen un crecimiento lento y los pacientes pueden vivir durante muchos años después de que el tumor se ha descubierto. Los medicamentos inhibidores de

ácido funcionan bien para controlar los síntomas de la producción de demasiado ácido.

Posibles complicaciones

- Imposibilidad de localizar el tumor durante la cirugía
- Sangrado o agujero (perforación) intestinal por úlceras en el estómago o el duodeno
- Pérdida de peso y diarrea grave
- Diseminación del tumor a otros órganos

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene dolor abdominal severo que no desaparece, especialmente si se presenta con diarrea.

Nombres alternativos

Gastrinoma; Síndrome de Z-E

Referencias

Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 32.

Actualizado: 10/8/2012

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

ARTICULO 22. Síndrome de Fanconi

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno de los túbulos renales en el cual ciertas sustancias normalmente absorbidas en el torrente sanguíneo por los riñones son liberadas en su lugar en la orina.

Causas

El síndrome de Fanconi puede ser causado por genes defectuosos o puede aparecer posteriormente en la vida debido a daño renal. Algunas veces, se desconoce su causa.

En los niños, las causas comunes de este síndrome son defectos genéticos que afectan la capacidad del cuerpo para descomponer ciertos compuestos, como:

- Cistina (cistinosis)
- Fructosa (intolerancia a la fructosa)
- Galactosa (galactosemia)
- Glucógeno (enfermedades por almacenamiento de glucógeno)

La cistinosis es la causa más común del síndrome de Fanconi en niños.

Otras causas en niños comprenden:

- Exposición a metales pesados como el plomo, el mercurio y el cadmio
- Enfermedad de Lowe, un raro trastorno genético de los ojos, el cerebro y los riñones
- Enfermedad de Wilson

En los adultos, el síndrome de Fanconi puede ser causado por diversas cosas que provocan daño a los riñones, como:

- Ciertos medicamentos como azatioprina, cidofovir, gentamicina y tetraciclina
- Trasplante de riñón
- Enfermedad por precipitación de las cadenas ligeras
- Mieloma múltiple
- Amiloidosis primaria

Síntomas

- Eliminar grandes cantidades de orina, lo cual puede llevar a deshidratación
- Dolor en los huesos
- Debilidad

Pruebas y exámenes

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar que cantidades excesivas de las siguientes sustancias se pueden perder en la orina:

- Aminoácidos
- Bicarbonato
- Glucosa
- Magnesio
- Fosfato
- Potasio
- Sodio

- Ácido úrico

La pérdida de estas sustancias puede conducir a una variedad de problemas. Pruebas adicionales y un examen físico puede mostrar signos de:

- Deshidratación debida a micción excesiva
- Retraso en el crecimiento
- Osteomalacia
- Raquitismo
- Acidosis tubular renal tipo 2

Tratamiento

Muchas enfermedades diferentes pueden causar el síndrome de Fanconi. La causa subyacente y sus síntomas se deben tratar en forma apropiada.

Expectativas (pronóstico)

El pronóstico depende de la enfermedad subyacente.

Cuándo contactar a un profesional médico

La persona debe consultar con el médico si presenta deshidratación o debilidad muscular.

Nombres alternativos

Síndrome de Toni Fanconi

Referencias

Seifter JL. Potassium disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 118.

Actualizado: 3/3/201. Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 23. Enfermedad de Von Gierke

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una afección en la cual el cuerpo no puede descomponer el glucógeno en energía. El glucógeno se almacena en el hígado y los músculos y normalmente se descompone en glucosa cuando usted no come.

Esta enfermedad también se denomina glucogenosis tipo I.

Causas

La enfermedad de Von Gierke ocurre cuando el cuerpo carece de la proteína (enzima) que libera glucosa a partir del glucógeno. Esto hace que se acumulen cantidades anormales de glucógeno en diversos tejidos. Cuando el glucógeno no se descompone de manera apropiada, lleva a que se presente hipoglucemia.

Esta enfermedad es hereditaria, lo cual significa que se transmite de padres a hijos. Si ambos padres son portadores del gen defectuoso relacionado con esta afección, cada uno de los hijos tiene un 25% de probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Síntomas

- Hambre constante y necesidad frecuente de alimentación
- Tendencia a sangrados nasales y formación de hematomas
- Fatiga
- Irritabilidad
- Mejillas hinchadas, extremidades y tórax delgados y un vientre protuberante

Pruebas y exámenesEl médico llevará a cabo un examen físico.

Puede haber signos de:

- Retraso en la pubertad
- Hígado hinchado
- Gota
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Tumores hepáticos
- Niveles de azúcar en la sangre muy bajos (hipoglucemia)
- Crecimiento lento o insuficiencia en el desarrollo

Los niños con esta afección generalmente son diagnosticados antes del año de edad.

Los exámenes que se puede hacer abarcan:

- Biopsia del hígado o del riñón
- Glucemia
- Pruebas genéticas
- Examen de ácido láctico en la sangre
- Nivel de triglicéridos
- Examen de ácido úrico en la sangre

Los exámenes revelan niveles de azúcar en la sangre bajos y niveles de lípidos, lactato y ácido úrico altos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es evitar la hipoglucemia. Coma frecuen-

temente durante el día, especialmente con alimentos que contengan carbohidratos (almidones). Los niños mayores y los adultos pueden tomar maicena por vía oral.

En algunos niños, se coloca una sonda de alimentación a través de la nariz hasta el estómago para brindar un suministro de azúcares o maicena cruda a lo largo de la noche. La sonda se puede colocar en el momento de acostarse y retirarse cada mañana.

Un medicamento, llamado alopurinol, puede disminuir los niveles de ácido úrico en la sangre y reducir el riesgo de gota. Otros medicamentos pueden abarcar aquellos para la enfermedad renal, lípidos altos y para incrementar las células que combaten la infección.

Las personas con la enfermedad de Von Gierke no pueden descomponer apropiadamente el azúcar de las frutas o de la leche. Es mejor evitar estos productos.

Grupos de apoyo

Association for Glycogen Storage Disease: www.agsdus.org.

Expectativas (pronóstico)

Dado que se han desarrollado tratamientos, el crecimiento, la pubertad y la calidad de vida han mejorado notablemente para aquellas personas con la enfermedad de Von Gierke. Aquellos pacientes que han sido identificados y tratados cuidadosamente a temprana edad pueden vivir hasta la vida adulta.

El tratamiento precoz también disminuye la tasa de problemas graves, como:

- Gota
- Insuficiencia renal
- Hipoglucemia potencialmente mortal

- Tumores hepáticos

Posibles complicaciones

- Infección frecuente
- Gota
- Insuficiencia renal
- Tumores hepáticos
- Osteoporosis
- Convulsiones, letargo, confusión debido a la hipoglucemia
- Corta estatura
- Desarrollo deficiente de características sexuales secundarias (mamas, vello púbico)
- Úlceras en la boca o los intestinos

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene antecedentes familiares de glucogenosis o muerte infantil prematura debido a la hipoglucemia.

Prevención

No hay una forma simple de prevenir la glucogenosis.

Las parejas que deseen tener un bebé pueden buscar asesoría y pruebas genéticas para determinar su riesgo de transmitirle la enfermedad de Von Gierke a su hijo.

Nombres alternativos

Glucogenosis tipo I

Referencias

Laforet P, Weinstein DA, Peter G, Smit A. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 5th ed. New York, NY: Springer; 2012:chap 6.

Actualizado: 5/7/2013

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 24. Enfermedad de Graves.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno autoinmunitario que lleva a hiperactividad de la glándula tiroides (hipertiroidismo). Un trastorno autoinmunitario es una afección que ocurre cuando el sistema de defensas ataca por error el tejido sano.

Causas

La glándula tiroides es un órgano importante del sistema endocrino y está localizada en la parte frontal del cuello, por encima de donde se encuentran las clavículas. Esta glándula secreta las hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales controlan el metabolismo del cuerpo. El control del metabolismo es crucial para regular el estado de ánimo, el peso y los niveles de energía tanto físicos como mentales.

Cuando el cuerpo produce demasiada hormona tiroidea, la afección se conoce como hipertiroidismo (una glándula tiroides hipoactiva lleva al hipotiroidismo).

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo. Se debe a una respuesta anormal del sistema inmunitario que lleva a la glándula tiroides a producir demasiada hormona tiroidea. La enfermedad de Graves es más común en las mujeres de más de 20 años, pero el trastorno puede ocurrir a cualquier edad y también puede afectar a los hombres.

Síntomas

Los pacientes más jóvenes pueden tener estos síntomas:

- Ansiedad

- Agrandamiento de las mamas en los hombres (posible)
- Dificultad para concentrarse
- Visión doble
- Globos oculares que sobresalen (exoftalmos)
- Irritación ocular y lagrimeo
- Fatiga
- Deposiciones frecuentes
- Bocio (posible)
- Intolerancia al calor
- Aumento del apetito
- Aumento de la sudoración
- Períodos menstruales irregulares en las mujeres
- Debilidad muscular de las caderas y los hombros
- Irritabilidad
- Nerviosismo
- Latidos cardíacos irregulares o rápidos (palpitaciones o arritmias)
- Inquietud y dificultad para dormir
- Dificultad para respirar con actividad
- Temblor
- Pérdida de peso (aumento de peso en algunos casos)

Los pacientes de edad avanzada pueden tener estos síntomas:

- Latidos cardíacos irregulares o rápidos
- Dolor en el pecho
- Pérdida de la memoria
- Debilidad y fatiga

Pruebas y exámenes

El médico realizará un examen físico y puede descubrir que usted tiene un aumento de la frecuencia cardíaca. Un examen del cuello puede mostrar agrandamiento de la tiroides (bocio).

Otros exámenes abarcan:

- Exámenes de sangre para medir los niveles de TSH, T3 y T4 libre
- Gammagrafía y captación de yodo radiactivo

Esta enfermedad también puede afectar los resultados de los siguientes exámenes:

- Ecografía o tomografía computarizada de la órbita
- Inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI, por sus siglas en inglés)
- Anticuerpo anti-peroxidasa tiroidea (TPO, por sus siglas en inglés)
- Anticuerpo antirreceptor de TSH

Tratamiento

El propósito del tratamiento es controlar la glándula tiroides hiperactiva. Los medicamentos llamados betabloqueadores se usan a menudo para manejar síntomas de frecuencia cardíaca rápida, sudoración y ansiedad hasta que el hipertiroidismo esté controlado. El hipertiroidismo

mo se trata con uno o más de los siguientes:

- Medicamentos antitiroideos
- Yodo radiactivo
- Cirugía

Si usted ha tenido cirugía o tratamiento con yodo radiactivo, necesitará tomar hormonas tiroideas de reemplazo por el resto de su vida. Esto se debe a que estos tratamientos destruyen o extirpan la glándula.

Algunos de los problemas oculares relacionados con la enfermedad de Graves generalmente mejoran cuando se trata el hipertiroidismo con medicamentos, radiación o cirugía. El yodo radiactivo algunas veces puede empeorar dichos problemas oculares. Los problemas en los ojos son peores en personas que fuman, incluso después de curarse el hipertiroidismo. Algunas veces, se necesita el uso de prednisona, un medicamento esteroide que inhibe el sistema inmunitario, para reducir la irritación e inflamación ocular.

Es posible que se necesite cubrir los ojos con cinta durante la noche para prevenir la resequedad. Las gafas de sol y las gotas oftálmicas pueden disminuir la irritación ocular.

En raras ocasiones, se puede necesitar cirugía o radioterapia (diferente del yodo radiactivo) para prevenir un daño mayor al ojo y la pérdida de la visión.

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad de Graves con frecuencia responde bien al tratamiento. La cirugía de tiroides o el uso del yodo radiactivo generalmente causan hipotiroidismo. Sin recibir la dosis correcta de reemplazo con hormona tiroidea, el hipotiroidismo puede llevar a:

- Depresión
- Lentitud física y mental
- Aumento de peso

Los medicamentos antitiroideos también pueden causar efectos secundarios serios.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene síntomas de la enfermedad de Graves. Asimismo, consulte si los problemas oculares o los síntomas generales empeoran o no mejoran con el tratamiento.

Acuda a la sala de urgencias o llame al número local de emergencias (como el 911 en los Estados Unidos) si tiene síntomas de hipertiroidismo con:

- Disminución del estado de conciencia
- Fiebre
- Latidos cardíacos irregulares y rápidos

Nombres alternativos

Bocio tirotóxico difuso

Referencias

Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17:457-520.

Cockerman KP, Chan SS. Thyroid eye disease. *Neurol Clin.* 2010;28:729-755.

Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocri-*

nology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 12.

Actualizado: 5/10/2014. Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 25 Seudohipoparatiroidismo.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno genético similar al hipoparatiroidismo; sin embargo, es causado por la falta de respuesta del cuerpo a la hormona paratiroidea en lugar de una disminución de la producción de dicha hormona.

Causas

Las glándulas paratiroides ayudan a controlar el uso y la eliminación del calcio por parte del cuerpo. Esto lo hacen produciendo hormona paratiroidea, o PTH, que ayuda a controlar los niveles de calcio, fósforo y vitamina D dentro de la sangre y el hueso.

Las personas con pseudohipoparatiroidismo producen la cantidad correcta de PTH; sin embargo, su cuerpo es "resistente" a su efecto. Esto causa niveles bajos de calcio y niveles altos de fosfato en la sangre.

El pseudohipoparatiroidismo es causado por genes anormales y todas sus formas son muy raras.

- El tipo Ia ocasiona estatura baja, cara redonda y huesos de la mano cortos, y también se denomina osteodistrofia hereditaria de Albright.

- El tipo Ib involucra resistencia a la PTH, pero sólo en los riñones. El tipo Ib no está tan bien comprendido como el tipo Ia. Es muy similar al tipo I, pero los eventos que tienen lugar en los riñones son diferentes.
- El tipo II también involucra niveles bajos de calcio y niveles altos de fosfato en la sangre; sin embargo, las personas con esta forma no desarrollan los rasgos físicos que se observan en aquéllas con el tipo Ia.

Síntomas

Los síntomas están relacionados con los bajos niveles de calcio e incluyen:

- Cataratas
- Entumecimiento
- Convulsiones
- Tetania (una acumulación de síntomas que abarcan fasciculaciones musculares y espasmos en manos y pies)
- Problemas dentales

Las personas con osteodistrofia hereditaria de Albright pueden tener los siguientes síntomas:

- Depósitos de calcio bajo la piel
- Hoyuelos que pueden reemplazar nudillos en los dedos afectados
- Cara redonda y cuello corto
- Huesos de la mano cortos, sobre todo el hueso debajo del cuarto dedo
- Estatura baja

Pruebas y exámenes

Se harán exámenes de sangre para verificar los niveles de calcio, fósforo y PTH. También se pueden hacer exámenes de orina.

Otros exámenes pueden abarcar: • Pruebas genéticas

- Resonancia magnética (RM) de la cabeza o tomografía computarizada (TC) del cerebro

Tratamiento

Se prescriben suplementos de calcio y vitamina D para mantener los niveles de calcio apropiados. Si los niveles de fosfato en la sangre permanecen altos, es posible que se necesite una dieta baja en fósforo o medicamentos llamados fijadores de fosfato (como carbonato de calcio o acetato de calcio).

Expectativas (pronóstico)

El bajo nivel de calcio en la sangre en el pseudohipoparatiroidismo generalmente es más leve que en otras formas de hipoparatiroidismo.

Posibles complicaciones

Los pacientes con pseudohipoparatiroidismo tipo 1a son más propensos a desarrollar otros problemas del sistema endocrino, como el hipotiroidismo y el hipogonadismo.

Las complicaciones de la hipocalcemia pueden abarcar:

- Alteración del desarrollo sexual
- Niveles de energía bajos
- Bajo impulso sexual
- Convulsiones y otras complicaciones de problemas endocrinos
- Aumento de peso

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si usted o su hijo tiene cualquier síntoma de niveles bajos de calcio o pseudohipoparatiroidismo.

Nombres alternativos

Osteodistrofia hereditaria de Albright; Pseudohipoparatiroidismo tipos 1a y 1b

Referencias

Wysolmerski JJ, Insogna KL. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2012:chap 253.

Brighurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM, Schlomo M, Polansky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; 2011:chap 28.

Doyle DA. Hypoparathyroidism. In: Kliegman RM, Stanton BM, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 565.

Actualizado: 7/19/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 26 Tiroiditis crónica (Enfermedad de Hashimoto).

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una hinchazón (inflamación) de la glándula tiroides que frecuentemente ocasiona disminución en la función tiroidea (hipotiroidismo).

Causas

La tiroiditis crónica o enfermedad de Hashimoto es un trastorno de la glándula tiroides común que puede ocurrir a cualquier edad, pero que se observa con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad. Es ocasionada por una reacción del sistema inmunitario contra la glándula tiroides.

La enfermedad comienza lentamente y pueden pasar meses o incluso años para detectarla. La tiroiditis crónica es más común en mujeres y en personas con antecedentes familiares de enfermedad de la tiroides.

La enfermedad de Hashimoto en raras ocasiones puede estar relacionada con otros trastornos endocrinos ocasionados por el sistema inmunitario. Esta enfermedad puede presentarse con insuficiencia suprarrenal y diabetes tipo 1. En estos casos, la afección se denomina síndrome autoinmunitario poliglandular tipo 2 (PGAII, por sus siglas en inglés).

Con menor frecuencia, la enfermedad de Hashimoto se presenta como parte de una afección llamada síndrome autoinmunitario poliglandular tipo 1 (PGA I), junto con:

- Insuficiencia suprarrenal (funcionamiento deficiente de las glándulas suprarrenales)

- Infecciones micóticas de la boca y las uñas
- Hipoparatiroidismo (glándula paratiroides poco activa)

Síntomas

Los síntomas de la enfermedad de Hashimoto pueden ser cualquiera de los siguientes:

- Estreñimiento
- Dificultad para concentrarse o pensar
- Piel seca
- Cuello grueso o presencia de bocio
- Fatiga
- Pérdida de cabello
- Menstruación irregular y abundante
- Intolerancia al frío
- Aumento de peso leve
- Glándula tiroides pequeña o encogida (en las últimas etapas de la enfermedad)

Pruebas y exámenes

Los exámenes de laboratorio para determinar el funcionamiento de la tiroides abarcan:

- Examen T4 libre
- Hormona estimulante de la tiroides en suero
- T3

- Autoanticuerpos tiroideos

Generalmente no se necesitan estudios imagenológicos para diagnosticar la tiroiditis de Hashimoto.

Esta enfermedad también puede cambiar los resultados de los siguientes exámenes:

- Conteo sanguíneo (hemograma) completo
- Prolactina en suero
- Sodio en suero
- Colesterol total

Tratamiento

Se puede presentar una falta de hormona tiroidea. Uno puede recibir terapia sustitutiva con hormona tiroidea (levotiroxina) si el cuerpo no la está produciendo en cantidad suficiente o puede recibirla si tiene signos de insuficiencia tiroidea leve (como en el caso de hormona estimulante de la tiroides elevada). Esta afección también se conoce como hipotiroidismo subclínico.

Si no hay evidencia de deficiencia de la hormona tiroidea, usted simplemente puede necesitar que un médico lo vea regularmente.

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad permanece estable por años. Si progresa lentamente a deficiencia de hormona tiroidea (hipotiroidismo), se puede tratar con terapia sustitutiva de hormona tiroidea.

Posibles complicaciones

Esta afección puede presentarse con otros trastornos autoinmunitarios. En casos poco frecuentes, se puede desarrollar linfoma o cáncer de la tiroides.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si desarrolla síntomas de tiroiditis crónica.

Prevención

No hay una forma conocida de prevenir este trastorno. El hecho de ser consciente de los factores de riesgo puede permitir el diagnóstico y tratamiento tempranos.

Nombres alternativos

Tiroiditis de Hashimoto; Tiroiditis linfocítica crónica; Tiroiditis autoinmunitaria

Referencias

Brent GA, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 13.

Garberg JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 22;12:1200-1235. Kim M, Ladenson P. Thyroid. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 233.

Actualizado: 5/10/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 27. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno del metabolismo transmitido de padres a hijos, en el cual el cuerpo no puede descomponer ciertas partes de proteínas. La orina en las personas con esta enfermedad puede oler a jarabe de arce.

Causas

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) es causada por una anomalía genética. Las personas con esta afección no pueden metabolizar los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, lo cual lleva a una acumulación de estos químicos en la sangre.

En su forma más grave, esta enfermedad puede dañar el cerebro durante momentos de estrés físico (como infección, fiebre o no consumir alimentos por un tiempo prolongado).

Algunos tipos de esta enfermedad son leves o aparecen y desaparecen. Aun en su forma más leve, los períodos repetitivos de estrés físico pueden provocar discapacidad intelectual y altos niveles de leucina.

Síntomas

- Rechazo a los alimentos
- Coma
- Dificultades alimentarias
- Letargo
- Convulsiones

- Vómitos

Pruebas y exámenes

- Examen de aminoácidos en plasma
- Examen de aminoácidos en orina

Habrán signos de cetosis y exceso de ácido en la sangre (acidosis)

Tratamiento

Cuando se diagnostica la afección y durante los episodios, el tratamiento implica consumir una dieta libre de proteína. Se administran líquidos, azúcares y posiblemente grasas por vía intravenosa (IV). La diálisis peritoneal o hemodiálisis se pueden utilizar para reducir el nivel de sustancias anormales.

El tratamiento a largo plazo requiere una dieta especial, que incluye una leche en polvo sintética con bajos niveles de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina. Las personas con esta afección tienen que seguir con esta dieta de manera permanente.

Es muy importante seguir siempre esta dieta para prevenir un daño al sistema nervioso (neurológico). Esto requiere exámenes de sangre frecuentes y una supervisión minuciosa por parte de un dietista certificado y un médico, al igual que la cooperación de los padres.

Expectativas (pronóstico)

Sin tratamiento, esta enfermedad es potencialmente mortal.

Incluso con tratamiento dietético, las situaciones estresantes y la enfermedad pueden aun causar niveles altos de ciertos aminoácidos. La muerte se puede presentar durante estos episodios. Con un tratamiento

dietético estricto, los niños crecen hasta alcanzar la adultez y pueden mantenerse saludables.

Posibles complicaciones

- Coma
- Muerte
- Daño neurológico

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene antecedentes familiares de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) y está planeando tener hijos. También consulte de inmediato si tiene un recién nacido con síntomas de esta enfermedad.

Prevención

Se recomienda la asesoría genética para las personas que deseen tener hijos y tengan antecedentes familiares de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Muchos estados ahora realizan pruebas de detección a todos los recién nacidos para buscar esta enfermedad. Si una prueba de detección muestra que su bebé puede tener esta enfermedad, se debe realizar inmediatamente un examen de sangre de seguimiento para los niveles de aminoácidos con el fin de confirmar la presencia de la enfermedad.

Nombres alternativos EOOJA

Referencias Ogier de Baulny H, Dionisi-Vici C, Wendel U. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 5th ed. New York, NY: Springer; 2012: chap Actualizado: 5/7/2013 Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 28. Enfermedad de Addison

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno que ocurre cuando las glándulas suprarrenales no producen suficiente cantidad de sus hormonas.

Causas

Las glándulas suprarrenales son pequeños órganos que secretan hormonas y que se encuentran localizados en la parte superior de cada riñón. Estas glándulas están conformadas por una parte externa, llamada corteza, y una parte interna, llamada médula.

La corteza produce tres tipos de hormonas:

- Las hormonas glucocorticoides (como el cortisol) mantienen el control de la glucosa (azúcar), disminuyen (inhiben) la respuesta inmunitaria y ayudan al cuerpo a responder al estrés.
- Las hormonas mineralocorticoides (como la aldosterona) regulan el equilibrio de sodio y potasio.
- Las hormonas sexuales: andrógenos (hombres) y estrógenos (mujeres) afectan el desarrollo sexual y la libido.

La enfermedad de Addison resulta de un daño a la corteza suprarrenal, lo cual hace que dicha corteza produzca niveles hormonales demasiado bajos.

Este daño puede ser causado por lo siguiente:

- El sistema inmunitario ataca por error las glándulas suprarrenales (enfermedad autoinmunitaria)
- Infecciones como la tuberculosis, VIH o infecciones micóticas

- Hemorragia dentro de las glándulas suprarrenales
- Tumores

Los factores de riesgo para la enfermedad de Addison de tipo autoinmunitario incluyen otras enfermedades autoinmunitarias:

- Tiroiditis crónica
- Dermatitis herpetiforme
- Enfermedad de Graves
- Hipoparatiroidismo
- Hipopituitarismo
- Miastenia grave
- Anemia perniciosa
- Disfunción testicular
- Diabetes tipo 1
- Vitiligo

Ciertos defectos genéticos raros también pueden causar insuficiencia suprarrenal.

Síntomas

Los síntomas de la enfermedad de Addison abarcan:

- Diarrea crónica, náuseas y vómitos.
- Oscurecimiento de la piel en algunos lugares, lo que lleva a que luzca con parches.
- Deshidratación.

- Mareo al pararse.
- Palidez.
- Debilidad extrema, fatiga y movimiento lento y pesado.
- Lesiones en la boca, en la parte interna de la mejilla (mucosa bucal).
- Deseo vehemente por el consumo de sal.
- Pérdida de peso con reducción del apetito.

Pruebas y exámenes

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar:

- Aumento del potasio
- Presión arterial baja, especialmente con un cambio en la posición del cuerpo
- Nivel de cortisol bajo
- Sodio sérico bajo
- Niveles normales de las hormonas sexuales

Se pueden ordenar exámenes de laboratorio adicionales.

Otros exámenes pueden abarcar:

- Radiografía abdominal
- Tomografía computarizada del abdomen

Tratamiento

El tratamiento con reemplazo de corticosteroides controlará los síntomas de esta enfermedad, pero generalmente es necesario tomar estos fármacos de por vida.

Nunca omita dosis del medicamento para esta afección porque se

pueden presentar reacciones potencialmente mortales.

El médico puede aumentar la dosis del medicamento debido a:

- Infección
- Lesión
- Estrés
- Cirugía

Durante una forma extrema de insuficiencia suprarrenal, llamada crisis suprarrenal, usted se tiene que inyectar hidrocortisona de inmediato. Asimismo, generalmente se necesita tratamiento para la presión arterial baja.

A algunas personas con la enfermedad de Addison se les enseña a que se apliquen ellas mismas una inyección de hidrocortisona de emergencia en situaciones de estrés. Lleve siempre consigo una identificación médica (tarjeta, brazalete, collar) que diga que usted tiene insuficiencia suprarrenal. La forma de identificación también debe decir el tipo de medicamento y la dosis que necesita en caso de emergencia.

Expectativas (pronóstico)

Con la hormonoterapia, la mayoría de las personas con la enfermedad de Addison pueden llevar una vida normal.

Posibles complicaciones

Se pueden presentar complicaciones si usted toma muy poco o demasiada hormona suprarrenal.

Las complicaciones también pueden resultar de las siguientes enfermedades asociadas:

- Diabetes
- Tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis crónica)
- Hipoparatiroidismo
- Hipofunción ovárica o insuficiencia testicular
- Anemia perniciosa
- Tirotoxicosis

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- No es capaz de retener el medicamento debido al vómito.
- Presenta estrés como infección, lesión, traumatismo o deshidratación. Es posible que necesite un ajuste en los medicamentos.
- Su peso aumenta con el tiempo.
- Se le comienzan a hinchar los tobillos.
- Presenta síntomas nuevos.
- En el tratamiento, usted desarrolla signos del síndrome de Cushing

Si usted tiene síntomas de crisis suprarrenal, debe aplicarse una inyección de emergencia del medicamento que le recetaron. Si no hay disponibilidad de éste, acuda de inmediato a la sala de urgencias más cercana o llame al número local de emergencias (como el 911 en los Estados Unidos).

Los síntomas de la crisis suprarrenal abarcan:

- Dolor abdominal
- Dificultad respiratoria

- Vértigo o mareo
- Presión arterial baja
- Pérdida del conocimiento

Nombres alternativos

Insuficiencia suprarrenal primaria; Hipofunción corticosuprarrenal; Insuficiencia corticosuprarrenal crónica

Referencias

Chaker AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. Am J Med. 2010;123:409-413.

Guber HA, Farag AF. Evaluation of endocrine function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 24.

Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 15.

Actualizado: 11/7/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 29 Síndrome de Cushing debido a un tumor suprarrenal.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una forma del síndrome de Cushing que ocurre cuando un tumor de la glándula suprarrenal secreta cantidades excesivas de la hormona cortisol.

Otras formas del síndrome de Cushing abarcan:

- Enfermedad de Cushing
- Síndrome de Cushing ectópico
- Síndrome de Cushing exógeno

Causas

El síndrome Cushing es un trastorno que ocurre cuando el cuerpo tiene un nivel más alto de lo normal de la hormona cortisol. Esta hormona se produce en las glándulas suprarrenales. El exceso de cortisol puede deberse a diversos problemas. Uno de tales problemas es un tumor en una de las glándulas suprarrenales. Los tumores suprarrenales secretan cortisol.

Los tumores suprarrenales son raros y pueden no ser cancerosos (benignos) o cancerosos (malignos).

Los tumores no cancerosos que pueden causar el síndrome de Cushing son:

- Adenomas suprarrenales
- Hiperplasia micronodular

Los tumores cancerosos que pueden causar el síndrome de Cushing abarcan un carcinoma suprarrenal.

Síntomas

La mayoría de las personas con el síndrome de Cushing presentan:

- Cara redonda, roja y llena (cara de luna llena)
- Tasa de crecimiento lenta en los niños
- Aumento de peso con acumulación de grasa en el tronco, pero pérdida de grasa en brazos, piernas y glúteos (obesidad central)

Cambios en la piel que se ven con frecuencia:

- Infecciones de la piel
- Marcas purpúreas (1/2 pulgada o más de anchas) llamadas estrías en la piel del abdomen, los muslos y las mamas
- Piel delgada con propensión a la formación de hematomas

Los cambios en los músculos y los huesos abarcan:

- Dolor de espalda, que ocurre con las actividades rutinarias.
- Dolor o sensibilidad en los huesos.
- Acumulación de grasa entre los hombros y por encima de la clavícula.
- Fracturas en las costillas y la columna vertebral causadas por el adelgazamiento de los huesos.
- Músculos débiles, especialmente de las caderas y los hombros.

Las mujeres con frecuencia tienen:

- Crecimiento excesivo de vello en la cara, el cuello, el pecho, el abdomen y los muslos

- Periodos que se vuelven irregulares o cesan

Los hombres pueden tener:

- Disminución o ausencia del deseo sexual
- Impotencia

Otros síntomas que pueden ocurrir abarcan:

- Cambios mentales, como depresión, ansiedad o cambios en el comportamiento
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Aumento de la sed y la micción

Pruebas y exámenes

El médico realizará un examen físico y preguntará acerca de sus síntomas.

Los exámenes para confirmar el síndrome de Cushing son:

- Muestra de orina en 24 horas para medir los niveles de cortisol y creatinina
- Exámenes de sangre para verificar niveles de corticotropina (ACTH), cortisol y potasio
- Prueba de inhibición con dexametasona
- Niveles de cortisol en la sangre
- Nivel de DHEA en la sangre
- Nivel de cortisol en la saliva

Los exámenes para determinar la causa o complicaciones abarcan:

- Tomografía computarizada del abdomen

- Corticotropina
- Densidad mineral ósea
- Colesterol
- Glucosa en ayunas

Tratamiento

La cirugía se realiza para extirpar el tumor suprarrenal. A menudo, se extirpa toda la glándula suprarrenal.

El tratamiento con reemplazo de glucocorticoides generalmente es necesario hasta que la otra glándula suprarrenal se recupera de la cirugía. Usted puede necesitar este tratamiento durante 9 a 12 meses.

Si la cirugía no es posible, como en los casos de cáncer suprarrenal, se pueden utilizar medicamentos para detener la secreción de cortisol.

Expectativas (pronóstico)

El pronóstico para pacientes con tumor suprarrenal que se someten a cirugía es excelente. En caso de cáncer suprarrenal, la cirugía algunas veces no es posible. Cuando se realiza, no siempre cura el cáncer.

Posibles complicaciones

Los tumores suprarrenales cancerosos se pueden diseminar al hígado o a los pulmones.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si desarrolla alguno de los síntomas del síndrome de Cushing.

Prevención

El tratamiento apropiado de los tumores suprarrenales puede reducir el

riesgo de complicaciones en algunos pacientes con el síndrome de Cushing relacionado con un tumor.

Nombres alternativos

Síndrome de Cushing por tumor suprarrenal

Referencias

McGee S. Cushing syndrome. In: Evidence-Based Physical Diagnosis. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders. 2012:chap 13.

Stewart PM, Krone NP. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 15.

Susmeeta TS, Nieman LK. Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. Endocrinol Metab Clin N Am. 2011;40:379–391.

Actualizado: 11/7/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 30. Fenómeno de Raynaud.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una afección en la cual las temperaturas frías o las emociones fuertes causan espasmos vasculares que bloquean el flujo sanguíneo a los dedos de las manos y de los pies, las orejas y la nariz.

Causas

El fenómeno de Raynaud puede estar asociado con otras afecciones. Esto se denomina fenómeno de Raynaud secundario y la mayoría de las personas que lo padecen tienen más de 30 años.

Las causas comunes son:

- Enfermedades de las arterias, como aterosclerosis y la enfermedad de Buerger.
- Fármacos que causan estrechamiento de las arterias, como anfetaminas, ciertos tipos de betabloqueadores, ciertos fármacos empleados para las jaquecas.
- Artritis y afecciones autoinmunitarias como artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren y lupus eritematoso sistémico.
- Uso o lesión repetitiva (como por ejemplo, por escribir a máquina, tocar el piano o el uso excesivo de herramientas manuales).
- Tabaquismo.
- Quemadura por frío.
- Síndrome de la abertura torácica superior.

El fenómeno de Raynaud también ocurre sin otra causa y se denomina fenómeno de Raynaud primario. Casi siempre, empieza en personas menores de 30 años.

Síntomas

Las emociones fuertes o la exposición al frío ocasionan cambios:

- Primero, los dedos de las manos y de los pies, las orejas o la nariz se tornan de color blanco y luego azul.
- Cuando retorna el flujo de sangre, el área se torna de color rojo y posteriormente regresa al color normal.
- Los episodios pueden durar desde minutos hasta horas.

Las personas con el fenómeno de Raynaud primario tienen problemas en los mismos dedos en ambos lados. La mayoría de las personas no presentan mucho dolor.

Las personas con el fenómeno de Raynaud que se debe a otras afecciones tienen mayor probabilidad de presentar dolor o entumecimiento en los dedos de las manos.

El dolor rara vez es intenso. Se pueden formar úlceras en los dedos afectados si los episodios son muy intensos.

Pruebas y exámenes

El médico generalmente a menudo puede detectar la afección realizando un examen físico y haciendo preguntas:

Los exámenes que se pueden hacer para confirmar el diagnóstico abarcan:

- Ecografía vascular
- Prueba de estimulación con frío para el fenómeno de Raynaud

Se pueden hacer exámenes de sangre para diagnosticar afecciones artríticas y autoinmunitarias que pueden causar el fenómeno de Raynaud.

Tratamiento

Tomar estas medidas puede ayudar a controlar el fenómeno de Raynaud:

- Dejar de fumar. El tabaquismo provoca que los vasos sanguíneos se estrechen aun más.
- Evitar la cafeína.
- Evitar el uso de medicamentos que causen estrechamiento o espasmos de los vasos sanguíneos.
- Mantener el cuerpo caliente y evitar la exposición al frío en cualquier forma. Usar mitones o guantes al estar al aire libre y al manipular hielo o alimentos congelados. Evitar resfriarse, lo cual puede suceder después de cualquier deporte recreativo activo.
- Usar zapatos cómodos y espaciosos y calcetines de lana. Al estar afuera, usar siempre zapatos.

El médico puede prescribir medicamentos para relajar las paredes de los vasos sanguíneos. Estos abarcan nitroglicerina tópica, bloqueadores de los canales del calcio, sildenafil (Viagra) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Es crucial tratar la afección que causa el fenómeno de Raynaud.

Expectativas (pronóstico)

El desenlace clínico varía según la causa del problema y de su gravedad.

Posibles complicaciones

- Se puede presentar gangrena o ulceración de la piel si una arteria resulta bloqueada por completo. El problema es más probable en personas que también tengan artritis o enfermedades autoinmunitarias.
- Los dedos de la mano pueden volverse delgados y cubiertos con piel brillante y lisa y uñas que crecen lentamente. Esto se debe al flujo sanguíneo deficiente a estas áreas.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- Tiene un antecedente de fenómeno de Raynaud y si la parte del cuerpo afectada (brazo, mano, pierna, pie u otra parte) resulta infectada o desarrolla una úlcera.
- Los dedos cambian de color y usted no sabe la causa.
- Los dedos de las manos o de los pies se tornan de color negro o la piel se rompe.
- Tiene una úlcera en la piel de los pies o las manos que no sana.
- Tiene fiebre, articulaciones hinchadas o adoloridas o erupción cutánea.

Referencias

James WD, Berger TG, Elston DM. Cutaneous vascular diseases. In: James WD, Berger TG, Elston DM, eds. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 35.

Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr., Sanchez M, Perelman RO. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Der-*

matol. 2008;59:633-653.

Ferri FF, ed. Ferri's Clinical Advisor 2011. 1st ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2010.

Swanson KE, Bartholomew JR, Paulson R. Hypothenar hammer syndrome: A case and brief review. Vascular Medicine. 2012;17(2):108-15.

Actualizado: 4/20/2013

- Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 31. Enfermedad de Still del adulto

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una enfermedad poco común que causa fiebres altas, salpullido y dolor articular, y puede llevar a que se presente artritis prolongada (crónica).

La enfermedad de Still es una versión grave de la artritis idiopática juvenil (AIJ), que se presenta en niños. Los adultos pueden tener la misma afección, aunque con mucha menos frecuencia.

La enfermedad del adulto ahora se conoce más comúnmente como enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA).

Causas, incidencia y factores de riesgo

Menos de 1 de cada 100.000 personas desarrollan la enfermedad de Still del adulto cada año y es una dolencia que afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres.

La enfermedad de Still que se presenta en niños se denomina artritis idiopática juvenil sistémica.

La causa de la enfermedad de Still del adulto se desconoce y no se han identificado sus factores de riesgo.

Síntomas

Casi todos los pacientes presentarán fiebre, dolor articular, dolor de garganta y erupción cutánea.

- Es común que se presente dolor articular, calor e hinchazón. Usualmente, varias articulaciones están involucradas al mismo tiempo y, a menudo, los pacientes presentan rigidez articular matutina que dura varias horas.

- La fiebre generalmente aparece de manera rápida una vez al día, con más frecuencia en la tarde o en la noche.
- La erupción cutánea tiene un color característico rosa salmón y aparece y desaparece con la fiebre.

Los síntomas adicionales abarcan:

- Dolor e hinchazón abdominal
- Dolor con una respiración profunda (pleuresía)
- Dolor garganta
- Ganglios linfáticos inflamados
- Pérdida de peso.

Ocasionalmente, se puede presentar inflamación del bazo o del hígado y puede igualmente ocurrir inflamación de los pulmones y del corazón.

Signos y exámenes

La enfermedad de Still del adulto sólo se puede diagnosticar después de descartar otras enfermedades y es posible que se necesiten muchos exámenes médicos antes de elaborar un diagnóstico final.

Un examen físico puede mostrar fiebre, salpullido y artritis. El médico utilizará un estetoscopio para escuchar los cambios en los ruidos del corazón o los pulmones.

Los siguientes exámenes pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Still del adulto:

- El conteo sanguíneo completo puede revelar un alto número de glóbulos blancos y un número reducido de glóbulos rojos.

- La proteína C reactiva (PCR), una medida de inflamación, estará más alta de lo normal.

- La ESR (tasa de sedimentación), una medida de la inflamación, estará más alta de lo normal.

- El nivel de ferritina estará muy alto.

- El nivel de fibrinógeno estará alto.

- Las pruebas de la función hepática mostrarán altos niveles de AST/ALT.

- Los exámenes del factor reumatoideo y de AAN serán negativos.

Es posible que se necesiten otros exámenes para verificar si hay inflamación de las articulaciones, el tórax, el hígado y el bazo.

- Ecografía abdominal.

- Tomografía computarizada del abdomen.

- Radiografías de las articulaciones, el tórax o del área del estómago (abdomen).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento para la enfermedad de Still del adulto es controlar los síntomas de la artritis. Generalmente, el ácido acetilsalicílico (aspirin) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el ibuprofeno, son el primer tratamiento.

Se puede usar prednisona para los casos más graves.

Si la enfermedad persiste por un período prolongado (se vuelva crónica), se podrían necesitar medicamentos que inhiban el sistema inmunario, tales como:

- Anakinra (agonista de los receptores de la interleucina-1).

- Metotrexato.
- Antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) como Enbrel (etanercept).

Expectativas (pronóstico)

Los estudios muestran que todos los síntomas desaparecen en un año y nunca reaparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes; mientras que en alrededor del 30% de los pacientes todos los síntomas desaparecen, pero luego reaparecen varias veces en los siguientes años.

Los síntomas continúan durante un período prolongado (crónicos) en aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Still del adulto.

Complicaciones

- Artritis en varias articulaciones
- Enfermedad hepática
- Pericarditis
- Derrame pleural
- Esplenomegalia

Situaciones que requieren asistencia médica

Consulte con el médico si tiene síntomas de la enfermedad de Still del adulto.

Igualmente, si ya le han diagnosticado esta afección, debe llamar al médico si se presenta tos o dificultad respiratoria.

Nombres alternativos

Enfermedad de Still en la adultez; AOSD

Referencias

Lee LA, Werth VP. The Skin and Rheumatic Diseases. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2012:chap 43.

Clarke JT. Other Rheumatologic Diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2012:chap 45.

Pay S, Turkcapar N, Kalyoncu M, et al. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Rheumatol. 2006;25:639-644.

Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006;65(5):564-572.

Actualizado: 3/22/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 32. Enfermedad de von Willebrand

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es el trastorno hemorrágico hereditario más común.

Causas

La enfermedad de von Willebrand es causada por una deficiencia del factor de von Willebrand, que ayuda a las plaquetas de la sangre a amontonarse (aglutinarse) y adherirse a las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual es necesario para la coagulación normal de la sangre. Existen varios tipos de la enfermedad de von Willebrand.

El factor principal de riesgo es un antecedente familiar de un trastorno hemorrágico.

Síntomas

- Sangrado menstrual anormal
- Sangrado de las encías
- Hematomas
- Hemorragias nasales
- Erupción cutánea

Nota: la mayoría de las mujeres con sangrado menstrual prolongado o copioso no tienen enfermedad de Von Willebrand.

Pruebas y exámenes

La enfermedad de von Willebrand puede ser difícil de diagnosticar. Los bajos niveles del factor de von Willebrand y el sangrado no siempre significan que usted tenga esta enfermedad.

Entre los exámenes que se pueden llevar a cabo para diagnosticar esta enfermedad se cuentan:

- Tiempo de sangría
- Tipificación de la sangre
- Nivel del factor VIII
- Análisis de la actividad plaquetaria
- Conteo de plaquetas
- Prueba del cofactor de ristocetina
- Pruebas específicas para el factor de von Willebrand

Tratamiento

El tratamiento puede incluir DDAVP (desamino-8-arginina vasopresina), un medicamento para elevar los niveles del factor de von Willebrand y reducir las probabilidades de sangrado.

Sin embargo, el DDAVP no funciona para todos los tipos de la enfermedad de von Willebrand. Se deben hacer exámenes para determinar qué tipo de factor de von Willebrand tiene usted. Si va a someterse a una cirugía, el médico puede darle DDAVP antes de la operación para ver si los niveles del factor de von Willebrand se incrementan.

El fármaco Alphanate (factor antihemofílico) está aprobado para disminuir el sangrado en pacientes con la enfermedad que tengan que someterse a una cirugía o cualquier otro procedimiento invasivo.

Además, el plasma sanguíneo o ciertas preparaciones del factor VIII se pueden utilizar para disminuir el sangrado.

Expectativas (pronóstico)

El sangrado puede disminuir durante el embarazo. Las mujeres que padecen esta afección generalmente no presentan sangrado excesivo durante el parto.

La enfermedad se transmite de padres a hijos. Por lo tanto, la asesoría genética puede ayudar a los futuros padres a entender el riesgo para sus hijos.

Posibles complicaciones

Se puede presentar sangrado después de una cirugía o cuando le extraen un diente.

El ácido acetilsalicílico (aspirin) y otros antiinflamatorios no esteroides (AINES) pueden empeorar esta afección. No tome estos medicamentos sin consultar primero con el médico o el personal de enfermería.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si se presenta sangrado sin razón.

Si usted padece esta enfermedad y programó una cirugía o tiene un accidente, asegúrese de que usted o su familia le informen a los médicos acerca de su afección.

Referencias

Kessler CM. Hemorrhagic disorders: coagulation factor deficiencies. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Goldman's Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007:chap 180.

Actualizado: 2/24/2014

Versión en inglés revisada por: Todd Gersten, MD, Hematology/Oncology, Florida Cancer Specialists & Research Institute, Wellington, FL. Review provided by VeriMed Healthcare Network. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Isla Ogilvie, PhD, and the A.D.A.M. Editorial team.

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 33. Deficiencia del factor V.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno que se transmite de padres a hijos y afecta la capacidad de la sangre para coagularse.

Causas

La coagulación sanguínea es un proceso complejo que involucra hasta 20 proteínas diferentes en el plasma sanguíneo, denominadas factores de coagulación de la sangre.

La deficiencia del factor V es causada por una falta del factor V. Cuando faltan ciertos factores de la coagulación o están bajos, la sangre no coagula en forma apropiada.

La deficiencia del factor V es poco común y puede ser causada por:

- Un gen defectuoso del factor V que se transmite de padres a hijos (hereditario).
- Un anticuerpo que interfiere con la función normal de este factor.

Usted puede adquirir un anticuerpo que interfiere con el factor V:

- Después de dar a luz.
- Después de ser tratado con un cierto tipo de goma de fibrina.
- Después de una cirugía.
- Con enfermedades autoinmunitarias y determinados cánceres.

Algunas veces se desconoce la causa.

La enfermedad es similar a la hemofilia, excepto que el sangrado intrarticular es menos común. En la forma hereditaria de deficiencia del factor V, un antecedente familiar de un trastorno hemorrágico es un factor de riesgo.

Síntomas

Frecuentemente, se presenta sangrado excesivo con los períodos menstruales y después del parto. Otros síntomas pueden abarcar:

- Sangrado dentro de la piel
- Sangrado de las encías
- Hematomas excesivos
- Hemorragia nasal
- Pérdida de sangre excesiva o prolongada con una cirugía o traumatismo
- Sangrado del muñón umbilical

Pruebas y exámenes

- Análisis del factor V
- Pruebas de la coagulación sanguínea, como el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el tiempo de protrombina
- Tiempo de sangría

Tratamiento

A usted le administrarán infusiones de plasma fresco o de plasma fresco congelado durante un episodio de sangrado o después de una cirugía. Estos tratamientos corregirán la deficiencia temporalmente.

Expectativas (pronóstico)

El pronóstico es bueno con el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Posibles complicaciones Se podría presentar sangrado (hemorragia) profuso.

Cuándo contactar a un profesional médico

Acuda a la sala de urgencias o llame al número local de emergencias (como el 911 en los Estados Unidos) si presenta una pérdida de sangre prolongada o inexplicable.

Nombres alternativos

Parahemofilia; Enfermedad de Owren

Referencias

Ragni MV. Hemorrhagic disorders: coagulation factor deficiencies. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 167.

Actualizado: 2/24/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 34. Deficiencia congénita de antitrombina III

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno genético que provoca que la sangre se coagule más de lo normal.

Causas

La antitrombina III es una proteína en la sangre que bloquea la formación de los coágulos sanguíneos de manera natural. La deficiencia congénita de antitrombina III es una enfermedad hereditaria, que ocurre cuando una persona recibe una copia anormal de un gen de uno de los padres con la enfermedad.

El gen anormal lleva a que se presenten niveles bajos de antitrombina III, los cuales pueden provocar coágulos sanguíneos anormales (trombos) que pueden causar daño a órganos.

Con frecuencia, los pacientes con esta afección tendrán un coágulo de sangre a temprana edad y tendrán un miembro de la familia que también ha experimentado un episodio de coagulación de la sangre. En personas con esta afección, un coágulo de sangre puede ocurrir sin los factores de riesgo comunes del embarazo, falta de movimiento (debido a cirugía o traumatismo) o uso de anticonceptivos orales.

Síntomas

Los pacientes por lo regular tendrán síntomas de un coágulo de sangre, incluyendo:

- Expectorcación con sangre
- Desmayo

- Dificultad para respirar y dolor al tomar respiraciones profundas
- Hinchazón de una pierna

Pruebas y exámenes

Un examen físico puede mostrar:

- Ruidos pulmonares anormales.
- Respiración rápida.
- Frecuencia cardíaca rápida.
- Un pie o tobillo hinchado.

El diagnóstico se hace verificando los niveles bajos de antitrombina III en la sangre del paciente. Hay varias técnicas para analizar estos niveles.

Tratamiento

Un coágulo de sangre se trata con medicamentos anticoagulantes (que diluyen la sangre). El tiempo durante el cual usted necesita tomar estos medicamentos depende de cuán grave era el coágulo de sangre y otros factores. Hable de esto con el médico.

Pronóstico

Muchos pacientes tienen un buen pronóstico si siguen con medicamentos anticoagulantes.

Posibles complicaciones

Los coágulos de sangre pueden causar la muerte, sobre todo si están en los pulmones.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene síntomas de esta afección.

Prevención

Debido a que se trata de una afección hereditaria, no hay ninguna manera de prevenirla. Sin embargo, una vez que a un paciente se le diagnostica deficiencia de antitrombina III, se deben examinar todos los miembros cercanos de la familia.

Nombres alternativos

Deficiencia de antitrombina III congénita; Deficiencia de antitrombina III al nacer

Referencias

Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012:chap 142.

Schafer A. Thrombotic disorders: Hypercoagulable states. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 179.

Actualizado: 3/3/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 35. Metahemoglobinemia adquirida

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno sanguíneo en el cual se produce una cantidad anormal de metahemoglobina, una forma de hemoglobina. La hemoglobina es la proteína en los glóbulos rojos que transporta y distribuye el oxígeno al cuerpo.

Con la metahemoglobinemia, la hemoglobina puede transportar el oxígeno, pero es incapaz de liberarlo de manera efectiva a los tejidos corporales.

Causas

Esta afección se puede transmitir de padres a hijos (hereditaria o congénita) o es causada por la exposición a ciertas drogas, químicos o alimentos (adquirida).

Hay dos formas de metahemoglobinemia hereditaria. La primera forma la transmiten ambos padres, quienes generalmente no padecen la enfermedad en sí, pero portan el gen que la causa. Ocurre cuando hay un problema con una enzima llamada citocromo b5 reductasa.

Existen dos tipos de esta forma de metahemoglobinemia.

El tipo 1, también llamado deficiencia de reductasa en eritrocitos, ocurre cuando los glóbulos rojos carecen de la enzima.

El tipo 2, también llamado deficiencia generalizada de reductasa, ocurre cuando la enzima no funciona en ninguna parte del cuerpo.

La segunda forma de la metahemoglobinemia hereditaria, llamada

enfermedad de la hemoglobina M, es causada por defectos en la proteína de la hemoglobina en sí. Sólo uno de los padres necesita transmitirle al hijo el gen anormal para que éste herede la enfermedad.

La metahemoglobinemia adquirida es más común que las formas hereditarias y ocurre en algunas personas después de la exposición a ciertos químicos y drogas, como:

Anestésicos como benzocaína

Benceno

Ciertos antibióticos (entre ellos, dapsona y cloroquina)

Nitritos (usados como aditivos para evitar que las carnes se dañen)

La afección también puede ocurrir en bebés muy enfermos o alimentados con demasiadas verduras que contengan nitratos, como las remolachas.

Síntomas

Los síntomas de la metahemoglobinemia tipo 1 (deficiencia de reductasa en eritrocitos) abarcan:

Coloración azulada de la piel

Los síntomas de la metahemoglobinemia tipo 2 (deficiencia generalizada de reductasa) abarcan:

Retraso en el desarrollo

Retraso en el crecimiento

Discapacidad intelectual

Convulsiones

Los síntomas de la enfermedad de la hemoglobina M abarcan:

Coloración azulada de la piel Los síntomas de la metahemoglobinemia adquirida abarcan:

Coloración azulada de la piel

Dolor de cabeza

Fatiga

Dificultad respiratoria

Falta de energía

Pruebas y exámenes

La metahemoglobinemia se puede diagnosticar con un examen de sangre.

Un bebé que padezca esta afección tendrá una coloración azulada de la piel (cianosis) al nacer o poco después. Se pueden hacer exámenes de gasometría arterial y oximetría de pulso.

Tratamiento

Se utiliza un medicamento llamado azul de metileno para tratar la metahemoglobinemia grave. El azul de metileno puede ser peligroso en los pacientes que tienen o pueden estar en riesgo de padecer una hemopatía, llamada deficiencia de G6PD, y no se debe utilizar. Si usted o su hijo tienen dicha deficiencia, siempre coménteles al médico antes de recibir tratamiento.

El ácido ascórbico también se puede utilizar para reducir el nivel de metahemoglobina.

Los tratamientos alternativos abarcan oxigenoterapia hiperbárica y exanguinotransfusiones.

En la mayoría de los casos de metahemoglobinemia adquirida y leve no se requiere ningún tratamiento; sin embargo, se debe evitar el

medicamento o químico que causó el problema. Los casos graves pueden necesitar tratamiento, que puede incluir una transfusión de sangre.

Expectativas (pronóstico)

Las personas con metahemoglobinemia tipo 1 y la enfermedad de la hemoglobina M generalmente tienen un buen pronóstico. La metahemoglobinemia tipo 2 es mucho más grave y generalmente causa la muerte en los primeros años de vida.

Las personas con metahemoglobinemia adquirida generalmente tienen muy buen pronóstico una vez que se identifique y se evite la droga, el alimento o el químico que causó el problema.

Posibles complicaciones

Shock

Convulsiones

Muerte

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene antecedentes familiares de metahemoglobinemia y presenta síntomas de este trastorno.

Igualmente, llame al médico o al servicio local de emergencias (911 en los Estados Unidos) inmediatamente si presenta dificultad respiratoria grave.

Prevención

Se recomienda la asesoría genética para las parejas con antecedentes familiares de metahemoglobinemia que estén pensando en tener hijos.

Nombres alternativos

Enfermedad de la hemoglobina M; Deficiencia de reductasa en eritrocitos; Deficiencia generalizada de reductasa

Referencias

DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Hereditary methemoglobinemia. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 456.7.

Actualizado: 5/29/2014

ARTICULO 36. Enfermedad de la hemoglobina C.

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno sanguíneo que se transmite de padres a hijos y que lleva a un tipo de anemia, que ocurre cuando los glóbulos rojos se descomponen antes de lo normal.

Causas

La hemoglobina C es un tipo anormal de hemoglobina, la proteína en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno. Es un tipo de hemoglobinopatía. La enfermedad es ocasionada por un problema con un gen llamado beta globina.

La enfermedad ocurre con mayor frecuencia en personas de raza negra. Usted es más propenso a padecerla si alguien en la familia la ha tenido.

Síntomas

La mayoría de las personas no presentan síntomas. En algunos casos, se puede presentar ictericia. Algunas personas pueden presentar cálculos biliares que requieren tratamiento.

Pruebas y exámenes

El examen físico puede mostrar una esplenomegalia.

Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Conteo sanguíneo completo
- Electroforesis de hemoglobina
- Frotis de sangre periférica
- Hemoglobina en la sangre

Tratamiento

Por lo regular, no se requiere tratamiento. Los suplementos de ácido fólico pueden ayudarle al cuerpo a producir glóbulos rojos normales y mejorar los síntomas de la anemia.

Expectativas (pronóstico)

Las personas con enfermedad de la hemoglobina C pueden esperar llevar una vida normal.

Posibles complicaciones

Las complicaciones comprenden anemia, colecistopatía y esplenomegalia.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene síntomas de la enfermedad de la hemoglobina C.

Prevención

Es posible que necesite buscar asesoría genética si está en alto riesgo de padecer la enfermedad y está contemplando la posibilidad de tener un hijo.

Nombres alternativos

Hemoglobina clínica C

Referencias

Steinberg MH. Sick cell disease and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA Saunders Elsevier; 2011:chap 166.

Actualizado: 2/24/2014. Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 37. Macroglobulinemia de Waldenstrom

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un cáncer de los linfocitos B (un tipo de glóbulo blanco) y está asociado con sobreproducción de proteínas llamadas anticuerpos IgM.

Causas

La macroglobulinemia de Waldenstrom es el resultado de una afección llamada linfoma linfoplasmacítico. Se desconoce qué causa tanta producción de anticuerpos IgM. La sobreproducción de anticuerpos IgM hace que la sangre se vuelva demasiado espesa, lo cual se denomina hiperviscosidad. Esto hace más difícil la circulación de la sangre por los vasos sanguíneos pequeños.

La macroglobulinemia de Waldenstrom es muy poco frecuente. La mayoría de las personas que la padecen están por encima de los 65 años, pero puede ocurrir en personas más jóvenes.

Síntomas

Los síntomas pueden abarcar cualquiera de los siguientes:

- Sangrado de las encías
- Visión borrosa o disminución de la visión
- Piel morada
- Mareos
- Tendencia a desarrollar hematomas o moretones en la piel
- Fatiga

- Dolor de costado
- Dolor de cabeza
- Cambios en el estado mental
- Hemorragia nasal
- Entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos, pies, dedos de manos y pies, oídos o nariz
- Salpullido
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Pérdida de peso involuntaria
- Pérdida de visión en un ojo

Pruebas y exámenes

Un examen físico puede revelar inflamación del bazo, del hígado y de los ganglios linfáticos. Un examen del ojo puede revelar agrandamiento de las venas de la retina o sangrado retiniano (hemorragias).

Un CSC muestra un número bajo de glóbulos rojos y plaquetas, y un análisis bioquímico de la sangre muestra evidencia de nefropatía. Un examen de viscosidad sérica puede determinar si la sangre se ha vuelto espesa. Los síntomas generalmente ocurren cuando la sangre es cuatro veces más espesa de lo normal.

Un examen llamado electroforesis de proteína en suero muestra un aumento en el nivel de anticuerpos IgM. Los niveles con frecuencia son superiores a 3 gramos por decilitro (g/dL).

Las lesiones óseas son muy raras. Si se presentan, un examen de médula ósea mostrará células que asemejan tanto a linfocitos como células plasmáticas.

Los exámenes adicionales que se pueden hacer son:

- Proteína en orina de 24 horas
- Proteína total
- Electroforesis de globulina sérica
- Inmunofijación en orina
- Conteo de linfocitos T (derivados del timo)

Tratamiento

La plasmaféresis elimina sustancias indeseables de la sangre. En la macroglobulinemia, este procedimiento elimina o reduce el alto nivel de IgM y se utiliza para controlar rápidamente los síntomas causados por el espesamiento de la sangre.

La terapia farmacológica puede incluir esteroides o combinaciones de fármacos quimioterapéuticos.

Los pacientes con un bajo número de glóbulos rojos, de glóbulos blancos o de plaquetas pueden requerir transfusiones o antibióticos.

Expectativas (pronóstico)

La supervivencia promedio es de alrededor de 6.5 años. Algunas personas pueden vivir más de 10 años.

En algunas personas, el trastorno puede producir pocos síntomas y progresar lentamente.

Posibles complicaciones

- Cambios en el funcionamiento mental, que posiblemente lleven a coma
- Insuficiencia cardíaca congestiva

- Sangrado gastrointestinal
- Problemas de visión

Cuándo contactar a un profesional medico

Consulte con el médico si se desarrollan síntomas de este trastorno.

Nombres alternativos

Macroglobulinemia primaria; Linfoma linfoplasmacítico; Macroglobulinemia Waldenstrom

Referencias

National Cancer Institute: PDQ Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD. National Cancer Institute. Date last modified 4/11/2014. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-non-hodgkins/HealthProfessional>. Accessed June 9, 2014.

Rajkumar SV. Plasma cell disorders. In: Goldman L, Schaer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:chap 193.

Actualizado: 6/9/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 38. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una insuficiencia del funcionamiento de las glándulas suprarrenales como resultado del sangrado dentro de dichas glándulas.

Causas

Esta afección es causada por una grave infección con las bacterias meningococos u otra grave infección por bacterias, tales como:

- Estreptococos del grupo B
- Pseudomonas aeruginosa
- S. pneumoniae
- Staphylococcus aureus

En muy pocas ocasiones, el síndrome de Waterhouse-Friderichsen puede ser causado por el uso de medicamentos que favorecen la coagulación de la sangre. Otras causas abarcan:

- Conteos plaquetarios bajos
- Síndrome antifosfolípido primario
- Trombosis de la vena renal
- Uso de esteroides

Posibles complicaciones

Las complicaciones abarcan:

- Insuficiencia suprarrenal aguda
- Shock

Es mortal si la causa subyacente de este síndrome no se trata de inmediato.

Referencias

Meurer WJ, Lavoie FW. Central nervous system infections. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al, eds. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009:chap 107.

Maitra A. The endocrine system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009:chap 24.

White PC. Adrenocortical insufficiency. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 569.

Actualizado: 9/1/2013 Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 39 Enfermedad del legionario

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una infección de los pulmones y las vías respiratorias causada por la bacteria Legionela.

Causas

Las bacterias que causan la enfermedad del legionario se han encontrado en los sistemas de suministro de agua y pueden sobrevivir en ambientes cálidos, húmedos y sistemas de aire acondicionado que existen en edificaciones grandes, como los hospitales.

La mayoría de los casos son causados por Legionella pneumophila. El resto de los casos es causado por otras especies de Legionela.

No se ha demostrado que exista la propagación de la bacteria de una persona a otra.

La mayoría de las infecciones ocurre en adultos de mediana edad o en personas mayores. En raras ocasiones, los niños pueden contraer la infección. Cuando esto sucede, la enfermedad es menos grave.

Entre los factores de riesgo se encuentran:

- Alcoholismo
- Tabaquismo
- Enfermedades como la insuficiencia renal o diabetes
- Sistema inmunitario debilitado, como durante el tratamiento para el cáncer o al tomar medicamentos esteroides
- Enfermedad pulmonar prolongada (crónica), como la enferme-

dad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

- Uso prolongado de un respirador (ventilador)
- Medicamentos que inhiben el sistema inmunitario, como quimioterapia y esteroides
- Edad avanzada

Síntomas

Los síntomas tienden a empeorar durante los primeros 4 a 6 días y casi siempre mejoran en otros 4 a 5 días.

Los síntomas pueden abarcar:

- Dolor torácico
- Expectoración que no produce mucho esputo o moco (tos seca)
- Expectoración con sangre
- Diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal
- Fiebre
- Malestar generalizado, intranquilidad o indisposición general (malestar general)
- Dolor de cabeza
- Dolor articular
- Decaimiento
- Rigidez y dolores musculares
- Problemas con el equilibrio
- Escalofríos y temblores

- Dificultad para respirar

Pruebas y exámenes

El médico llevará a cabo un examen físico. Se pueden escuchar sonidos anormales, llamados crepitaciones, al auscultar el tórax con un estetoscopio.

Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Gasometría arterial
- Hemocultivos
- Broncoscopia
- Radiografía de tórax
- Hemograma o conteo sanguíneo completo (CSC), incluso conteo de glóbulos blancos
- Tasa de sedimentación eritrocítica
- Pruebas de la función hepática
- Exámenes y cultivos de esputo para identificar la bacteria Legionella
- Exámenes de orina para buscar la bacteria Legionella pneumophila

Tratamiento

Los antibióticos se utilizan para combatir la infección. El tratamiento se comienza tan pronto como se sospecha la enfermedad, sin esperar la confirmación por medio de una prueba de laboratorio.

Otros tratamientos también pueden ser recibir líquidos y oxígeno, el cual se administra a través de una máscara o un respirador.

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad del legionario es potencialmente mortal. El riesgo de morir es mayor en pacientes que:

- Tengan enfermedades crónicas.
- Resulten infectados mientras estén en el hospital.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico en caso de tener cualquier tipo de problema para respirar.

Nombres alternativos

Neumonía por Legionela; Fiebre de Pontiac

Referencias

Edelstein PH, Ciancioti NP. Legionella. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill-Livingstone; 2009:chap 232.

Torres A, Menendez R, Wunderink R. Pyrogenic bacterial pneumonia and lung abscess. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al., eds. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010:chap 32.

Actualizado: 1/24/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 40. Enfermedad de Ménière

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno del oído interno que afecta el equilibrio y la audición.

Causas

El oído interno contiene tubos llenos de líquido llamados laberintos. Estos canales, junto con un nervio en el cráneo, ayudan a interpretar la posición del cuerpo y mantener el equilibrio.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad de Ménière. Puede ocurrir cuando la presión del líquido en parte del oído interno llega a estar demasiado alta.

En algunos casos, la enfermedad de Ménière puede estar relacionada con:

- Traumatismo craneal
- Infección del oído medio o interno

Otros factores de riesgo son:

- Consumo de alcohol
- Alergias
- Antecedentes familiares
- Enfermedad viral reciente
- Tabaquismo
- Estrés
- Uso de ciertos medicamentos

La enfermedad de Ménière es un trastorno bastante común.

Síntomas

Los ataques o episodios de la enfermedad de Ménière a menudo comienzan sin aviso. Pueden ocurrir diariamente o apenas una vez al año. La gravedad de cada episodio puede variar.

La enfermedad de Ménière generalmente tiene cuatro síntomas principales:

- Hipoacusia variable
- Presión en el oído
- Zumbido o retumbo en el oído afectado, llamado tinnitus
- Vértigo o mareo

El vértigo intenso es el síntoma que causa la mayoría de los problemas. Con vértigo, usted siente como si estuviera girando o moviéndose o como si el mundo estuviera girando a su alrededor.

- Con frecuencia se presentan náuseas, vómitos y sudoración intensos.
- Los síntomas empeoran con el movimiento súbito.
- Con frecuencia, usted necesitará acostarse.
- Usted puede sentirse mareado o sin equilibrio desde 20 minutos hasta 24 horas.

La hipoacusia generalmente sólo es en uno de los oídos, pero puede afectar a ambos.

- La audición tiende a recuperarse entre ataques, pero empeora con el tiempo.

- La audición de baja frecuencia se pierde primero.
- Usted también puede tener retumbos o zumbidos en el oído (tinnitus) junto con una sensación de presión en el oído.

Otros síntomas abarcan:

- Diarrea
- Dolores de cabeza
- Dolor o molestia en el abdomen
- Náuseas y vómitos
- Movimientos incontrolables del ojo

Pruebas y exámenes

Un examen del cerebro y el sistema nervioso puede mostrar problemas con la audición, el equilibrio o el movimiento de los ojos.

Una audiometría o audiología mostrará la hipoacusia que se presenta con la enfermedad de Ménière. La audición puede estar cerca de lo normal después de un ataque.

Un examen de estimulación calórica comprueba los reflejos oculares por medio del calentamiento y enfriamiento del oído interno con agua. Los resultados del examen que no están dentro del rango normal pueden ser un signo de enfermedad de Ménière.

Estos exámenes también se pueden hacer para buscar otras causas de vértigo:

- Electrocoqueleografía (ECOG)
- Electronistagmografía (ENG) o videonistagmografía (VNG)
- Resonancia magnética de la cabeza

Tratamiento

No se conoce cura para la enfermedad de Ménière. Sin embargo, los cambios en el estilo de vida y algunos tratamientos pueden ayudar a aliviar los síntomas.

El médico puede sugerir formas de disminuir la cantidad de líquido en el cuerpo. Esto con frecuencia puede ayudar a controlar los síntomas.

- Los diuréticos pueden ayudar a aliviar la presión del líquido en el oído interno.
- Una dieta baja en sal también puede ayudar.

Para ayudar con los síntomas y estar a salvo:

- Evite los movimientos súbitos, los cuales pueden empeorar los síntomas. Usted puede necesitar ayuda para caminar durante los ataques.
- Evite las luces brillantes, la televisión y leer durante los ataques, debido a que esto puede empeorar los síntomas.
- No maneje, opere maquinaria pesada ni escale hasta una semana después de que sus síntomas desaparezcan. Un episodio de mareo súbito durante estas actividades puede ser peligroso.
- Manténgase quieto y descanse cuando tenga síntomas.
- Aumente gradualmente la actividad después de los episodios.

Los síntomas de la enfermedad de Ménière pueden causar estrés. Busque opciones de un estilo de vida saludable para que le ayude a enfrentar esto:

- Consuma una alimentación saludable y bien equilibrada. No coma en exceso.

- Haga ejercicios regularmente, de ser posible.
- Duerma lo suficiente.
- Reduzca la cafeína y el alcohol.

Ayude a aliviar el estrés mediante técnicas de relajación, como:

- Imágenes guiadas
- Meditación
- Relajación muscular progresiva
- Tai chi
- Yoga

Su médico le puede recetar:

- Antinauseosos para aliviar las náuseas y los vómitos.
- Diazepam (Valium) o medicamentos para el mareo como meclizina (Antivert, Bonine, Dramamine) para aliviar el mareo y el vértigo.

Usted puede necesitar cirugía del oído si sus síntomas son graves y no responden a otro tratamiento.

- La cirugía para cortar el nervio vestibular ayuda a controlar el vértigo y no daña la audición.
- Inyectar esteroides o un antibiótico llamado gentamicina directamente en el oído medio puede ayudar a controlar el vértigo.
- Extirpar parte del oído interno (laberintectomía) ayuda a tratar el vértigo, pero causa hipoacusia total.

Se pueden necesitar audífonos para la hipoacusia grave.

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad de Ménière con frecuencia se puede controlar con tratamiento. La afección puede mejorar por sí sola. Sin embargo, esta enfermedad puede ser crónica o discapacitante.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si presenta síntomas de la enfermedad de Ménière, como hipoacusia, zumbidos en los oídos o vértigo, o si éstos empeoran.

Prevención

La enfermedad de Ménière no se puede prevenir. Tratar los síntomas iniciales de inmediato puede ayudar a prevenir el empeoramiento de la afección. El tratamiento de una infección de oído y otros trastornos conexos puede servir.

Nombres alternativos

Hidropesía endolinfática; Hidropesía; Vértigo y enfermedad de Ménière; Mareo y enfermedad de Ménière

Referencias

Crane BT, Schessel DA, Nedzelski J, Minor LB. Peripheral vestibular disorders. In: Cummings CW, Flint PW, Haughey BH, et al, eds. Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier;2010:chap 165.

Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6; (7):CD008514.

Post RE, Dickerson LM. Dizziness: a diagnostic approach. Am Fam Physician. 2010;82:361-369.

Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;

ARTICULO 41. Enfermedad de Ménière

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Usted ha consultado con su médico a causa de la enfermedad de Ménière. Durante los ataques de esta enfermedad, usted puede tener vértigo o la sensación de que está dando vueltas. También puede tener pérdida auditiva (generalmente en un oído) y zumbidos o rugidos en el oído afectado, llamados tinitus.

Durante los ataques, algunas personas descubren que el reposo en cama les ayuda a aliviar los síntomas de vértigo. El médico puede recetar medicamentos como diuréticos o antihistamínicos para ayudar. La cirugía puede usarse en algunos casos con síntomas persistentes, aunque esto tiene riesgos y rara vez se recomienda.

No existe cura para la enfermedad de Ménière. Sin embargo, hacer algunos cambios de estilo de vida puede ayudar a prevenir o reducir los ataques.

Dieta

Consumir una dieta baja en sal (sodio) ayuda a reducir la presión del líquido en el oído interno. Esto puede ayudar a controlar los síntomas de la enfermedad de Ménière. El médico puede recomendar que reduzca a 1500-2000 mg de sodio por día. Esto es aproximadamente $\frac{3}{4}$ de una cucharadita de sal.

Empiece por quitar el salero de la mesa y no le agregue más sal a los alimentos. Usted obtiene mucha de los alimentos que consume.

Estos consejos pueden ayudarle a reducir la sal extra de su dieta.

Cuando vaya de compras, busque opciones saludables que sean natu-

ralmente bajas en sal, como:

- Frutas o verduras frescas o congeladas.

- Carne de res, pollo, pavo y pescado fresca o congelada. Tenga en cuenta que a menudo se le agrega sal al pavo relleno, así que asegúrese de leer la etiqueta.

Aprenda a leer las etiquetas.

- Revise todas las etiquetas para ver cuánta sal hay en cada porción del alimento. Un producto con menos de 100 mg de sal por porción es bueno.

- Los ingredientes aparecen en lista en el orden de la cantidad que contiene el alimento. Evite los alimentos que tengan sal encabezando la lista de ingredientes.

- Busque estas palabras: bajo en sodio, libre de sodio, sin sal agregada, con contenido reducido de sodio o sin sal.

Los alimentos a evitar son:

- La mayoría de alimentos enlatados, a menos que la etiqueta diga bajo en sal o sin sodio. Los alimentos enlatados a menudo contienen sal para preservar el color del alimento y para mantenerlo de aspecto fresco.

- Alimentos procesados, tales como carnes curadas o ahumadas, tocino, perros calientes, salchichas, mortadela, jamón y salami.

- Alimentos empacados tales como mezclas de arroz y macarrones con queso.

- Anchoas, aceitunas, encurtidos y chucrut.

- Salsas de soya y Worcestershire.

- Jugos de tomate y otras verduras.

- La mayoría de los quesos.

- Muchos aderezos para ensaladas y mezclas de aderezos para ensaladas que vienen embotellados.

- La mayoría de los alimentos para refrigerios como papatas (papas) fritas o galletas saladas.

Cuando cocine y coma en casa:

- Reemplace la sal con otros condimentos. La pimienta, el ajo, las hierbas y el limón son buenas opciones.

- Evite las mezclas de especias envasadas. A menudo contienen sal.

- Use polvo de ajo y cebolla y no sal de ajo y cebolla.

- No coma alimentos que contengan glutamato monosódico (GMS).

- Reemplace su salero con una mezcla de condimentos sin sal.

- Use aceite y vinagre en las ensaladas. Agregue hierbas frescas o secas.

- Coma frutas frescas o sorbete de postre.

Cuando salga a comer:

- Quédese con alimentos al vapor, a la plancha, al horno, hervidos y asados a la parrilla sin sal, salsas o quesos agregados.

- Si piensa que el restaurante podría utilizar GMS, solicíteles que no se lo agreguen a su pedido.

Trate de comer la misma cantidad de alimento y beber la misma cantidad de líquido a la misma hora todos los días. Esto puede ayudar a

reducir los cambios en el equilibrio de líquidos en el oído.

Otros cambios de estilo de vida

- Algunos medicamentos de venta libre, como antiácidos y laxantes, contienen mucha sal. Si necesita estos medicamentos, pregúntele al médico o al farmacéutico qué marcas contienen poca o ninguna sal.
- Los filtros de agua caseros le agregan sal al agua. Si tiene uno, reduzca la cantidad de agua del grifo que bebe. Beba agua embotellada en vez de esto.
- Evite la cafeína y el alcohol, los cuales pueden empeorar los síntomas.
- Si fuma, deje de hacerlo. Dejar de fumar puede ayudar a reducir los síntomas.
- Algunas personas descubren que controlar los síntomas de alergias y evitar factores desencadenantes de éstas ayuda a disminuir los síntomas de la enfermedad de Ménière.
- Duerma bien y tome medidas para reducir el estrés.

Medicamentos

Para algunas personas, la alimentación sola no será suficiente. Si es necesario, el médico también puede darle píldoras (diuréticos) para ayudar a reducir el líquido en su cuerpo y la presión de éste en el oído interno. Usted debe someterse a exámenes de control regulares y análisis de laboratorio de acuerdo con las sugerencias del médico. También le pueden recetar antihistamínicos. Estos medicamentos pueden causarle somnolencia, así que debe tomarlos primero cuando no tenga que conducir o estar despierto para tareas importantes.

Cirugía

Si la cirugía se recomienda para su afección, no olvide hablar con el cirujano respecto a cualquier restricción específica que tenga después de la operación.

Cuándo llamar al médico

Llame al médico si tiene síntomas de la enfermedad Ménière o si los síntomas empeoran. Estos incluyen pérdida auditiva, zumbido en los oídos o vértigo.

Nombres alternativos

Hidropesía; Hidropesía endolinfática

Referencias

Crane BT, Schessel DA, Nedzelski J, Minor LB. Peripheral Vestibular Disorders. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA: Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery, 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2010: chap 165.

Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Ménière's disease. Otolaryngol Clin North Am. 2010; 43(5):1047-58.

Syed I, Aldren C. Ménière's disease: an evidence based approach to assessment and management. Int J Clin Pract. 2012; 66(2):166-70.

Actualizado: 3/23/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 42. Enfermedad de Pick

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una forma rara y permanente de demencia similar al mal de Alzheimer, excepto que tiende a afectar únicamente ciertas áreas del cerebro.

Causas

Las personas que padecen la enfermedad de Pick tienen sustancias anormales (llamadas cuerpos de Pick y células de Pick) dentro de las neuronas en las áreas dañadas del cerebro.

Estos cuerpos y células de Pick contienen una forma anormal de una proteína llamada tau, que se encuentra en todas las neuronas. Sin embargo, algunas personas con la enfermedad de Pick tienen una cantidad o tipo anormal de esta proteína.

La causa exacta de la forma anormal de la proteína se desconoce. Se ha encontrado que muchos genes anormales diferentes pueden causar la enfermedad de Pick. Muchos casos de la enfermedad se transmiten de padres a hijos.

La enfermedad de Pick es poco común. Se puede presentar en personas hasta de 20 años, pero generalmente comienza entre las edades de 40 y 60 años, con una edad de inicio promedio a los 54 años.

Síntomas

La enfermedad empeora lentamente. Con el tiempo, los tejidos en los lóbulos frontal y temporal del cerebro comienzan a encogerse. Síntomas tales como cambios en el comportamiento, dificultades en el habla y deterioro de la capacidad intelectual ocurren gradualmente

y empeoran. Los cambios iniciales de personalidad pueden ayudar a los médicos a diferenciar la enfermedad de Pick del mal de Alzheimer. (La pérdida de la memoria a menudo es el síntoma principal y más temprano del mal de Alzheimer).

Las personas con enfermedad de Pick tienden a comportarse de manera equivocada en diversos escenarios sociales. Los cambios en el comportamiento continúan empeorando y con frecuencia son uno de los síntomas más perturbadores de esta enfermedad. Algunas personas tendrán más dificultad con la toma de decisiones, las tareas complejas o el lenguaje (problemas para encontrar o entender palabras o escribirlas).

Los síntomas generales aparecen en lista a continuación:

Cambios en el comportamiento

- Incapacidad para conservar un trabajo
- Comportamientos compulsivos
- Comportamiento inapropiado
- Incapacidad para desempeñarse o interactuar en situaciones sociales o personales
- Problemas con la higiene personal
- Comportamiento repetitivo
- Aislamiento de la interacción social

Cambios emocionales

- Cambios abruptos en el estado anímico
- Disminución del interés por las actividades de la vida cotidiana
- No lograr reconocer cambios en el comportamiento

- No manifestar simpatía, preocupación, empatía o calidez emocional
- Estado anímico inadecuado
- Indiferencia frente a los acontecimientos o al medio ambiente

Cambios en el lenguaje

- Incapacidad para hablar (mutismo)
- Disminución de la capacidad para leer o escribir
- Dificultad para encontrar una palabra
- Dificultad para hablar o entender el lenguaje (afasia)
- Repetición de lo que se dice a las personas (ecolalia)
- Reducción del vocabulario
- Sonidos del habla débiles y sin coordinación

Problemas neurológicos

- Aumento del tono muscular (rigidez)
- Empeoramiento de la pérdida de la memoria
- Dificultades con la coordinación y el movimiento (apraxia)
- Debilidad

Otros problemas

- Incontinencia urinaria

Pruebas y exámenes

El médico hará preguntas acerca de la historia clínica y los síntomas.

El médico podría ordenar exámenes para ayudar a descartar otras

causas de demencia, incluso la demencia de origen metabólico. La enfermedad de Pick se diagnostica con base en los síntomas y resultados de exámenes, como:

- Evaluación de la mente y el comportamiento (evaluación neuropsicológica)
- Resonancia magnética del cerebro
- Electroencefalografía (EEG)
- Examen del cerebro y el sistema nervioso (examen neurológico)
- Examen del líquido que se encuentra alrededor del sistema nervioso central (líquido cefalorraquídeo) después de una punción raquídea
- Tomografía computarizada de la cabeza
- Exámenes de sensibilidad, pensamiento y razonamiento (función cognitiva) y función motora

El único examen que puede confirmar el diagnóstico es una biopsia cerebral.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la enfermedad de Pick. Los medicamentos pueden ayudar a manejar los altibajos en el estado anímico.

Algunas veces, los pacientes con la enfermedad de Pick toman los mismos medicamentos empleados para tratar otros tipos de demencia.

En algunos casos, la suspensión o el cambio de medicamentos que empeoran la confusión o que no son esenciales pueden mejorar el

pensamiento y otras funciones cognitivas. Los medicamentos abarcan:

- Analgésicos
- Anticolinérgicos
- Depresores del sistema nervioso central
- Cimetidina
- Lidocaína

Es importante tratar cualquiera de los trastornos que pueden causar confusión, como:

- Anemia
- Disminución en los niveles de oxígeno (hipoxia)
- Insuficiencia cardíaca
- Niveles altos de dióxido de carbono
- Infecciones
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Trastornos nutricionales
- Trastornos tiroideos
- Afecciones psiquiátricas como la depresión

Se pueden necesitar medicamentos para controlar los comportamientos agitados, agresivos o peligrosos.

Algunos pacientes pueden resultar beneficiados con audífonos, anteojos, cirugía de cataratas u otros tratamientos.

La modificación del comportamiento puede ayudar a que algunas personas controlen conductas inaceptables o peligrosas. Esta terapia consiste en recompensar los comportamientos positivos o apropiados e ignorar los inapropiados (cuando es seguro hacerlo).

La psicoterapia (terapia psicológica) no siempre funciona, ya que puede causar confusión o desorientación mayor.

La orientación a la realidad, que refuerza claves ambientales o de otro tipo, puede ayudar a reducir la desorientación.

Según los síntomas y de la gravedad de la enfermedad, el paciente podría necesitar monitoreo y ayuda con la higiene y los cuidados personales. Finalmente, es posible que haya necesidad de cuidados durante las 24 horas y monitoreo en casa o en un centro especial. La asesoría de la familia puede ayudar a la persona a hacer frente a los cambios requeridos para los cuidados en el hogar.

Los cuidados pueden abarcar:

- Servicios de protección de adultos
- Recursos de la comunidad
- Amas de casa
- Enfermeras visitadoras o ayudantes
- Servicios de voluntarios

Las personas con la enfermedad de Pick y sus familias pueden necesitar asesoría legal al comienzo en el curso de la enfermedad. Los documentos de voluntades anticipadas, un poder legal y otras acciones legales pueden facilitar la toma de decisiones éticas relacionadas con el cuidado de la persona afectada por esta enfermedad.

Grupos de apoyo

Algunas comunidades pueden tener grupos de apoyo (tales como el grupo de apoyo para la enfermedad de Alzheimer, grupos de apoyo para cuidado de ancianos u otros).

Expectativas (pronóstico)

El trastorno empeora de manera permanente y rápida. Los pacientes se vuelven totalmente discapacitados al comienzo en el curso de la enfermedad.

La enfermedad de Pick comúnmente causa la muerte en cuestión de 8 a 10 años, generalmente por infección, pero algunas veces por insuficiencia de los sistemas corporales.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si presenta síntomas de la enfermedad de Pick.

Asimismo, llame al médico o acuda al servicio de urgencias si la función mental empeora, lo cual puede indicar que se ha desarrollado otro trastorno.

Prevención

No hay una forma conocida de prevención.

Nombres alternativos

Demencia semántica; Demencia de tipo semántica; Demencia fronto-temporal; Enfermedad de Arnold Pick

Referencias

Apostolova LG, DeKosky ST, Cummings JL. Dementias. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders;

2012:chap 66.

Munoz DG, Morris HR, Rossor M. Pick's disease. In: Dickson D, Weller RO, eds. Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. 2nd ed. Hoboken NJ: Wiley-Blackwell; 2011:chap 16.

Actualizado: 2/24/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 43. Enfermedad de Huntington

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es un trastorno en el cual las neuronas en ciertas partes del cerebro se desgastan o se degeneran. La enfermedad se transmite de padres a hijos.

Causas

La enfermedad de Huntington es causada por un defecto genético en el cromosoma N.º 4. El defecto hace que una parte del ADN, llamada repetición CAG, ocurra muchas más veces de lo que se supone que debe ser. Normalmente, esta sección del ADN se repite de 10 a 28 veces, pero en una persona con la enfermedad de Huntington, se repite de 36 a 120 veces.

A medida que el gen se transmite de padres a hijos, el número de repeticiones tiende a ser más grande. Cuanto mayor sea el número de repeticiones, mayor será la posibilidad de presentar síntomas a una edad más temprana. Por lo tanto, como la enfermedad se transmite de padres a hijos, los síntomas se desarrollan a edades cada vez más tempranas.

Hay dos formas de la enfermedad de Huntington:

- La más común es la de aparición en la edad adulta. Las personas con esta forma de la enfermedad generalmente presentan síntomas a mediados de la tercera y cuarta década de sus vidas.
- Una forma de la enfermedad de Huntington de aparición temprana representa un pequeño número de casos y se inicia en la niñez o en la adolescencia.

Si uno de sus padres tiene la enfermedad de Huntington, usted tiene un 50% de probabilidad de recibir el gen. Si usted recibe el gen de

ambos padres, desarrollará la enfermedad en algún momento de su vida y se la puede transmitir a su vez a sus hijos. Si usted no recibe el gen de sus padres, no se lo puede transmitir a sus hijos.

Síntomas

Los cambios de comportamiento pueden ocurrir antes de los problemas de movimiento y pueden abarcar:

- Comportamientos antisociales
- Alucinaciones
- Irritabilidad
- Malhumor
- Inquietud o impaciencia
- Paranoia
- Psicosis

Los movimientos anormales e inusuales abarcan:

- Movimientos faciales, incluyendo muecas
- Girar la cabeza para cambiar la posición de los ojos
- Movimientos espasmódicos rápidos y súbitos de los brazos, las piernas, la cara y otras partes del cuerpo
- Movimientos lentos e incontrolables
- Marcha inestable

Demencia que empeora lentamente, incluyendo:

- Desorientación o confusión
- Pérdida de la capacidad de discernimiento
- Pérdida de la memoria

- Cambios de personalidad
- Cambios en el lenguaje

Los síntomas adicionales que pueden estar asociados con esta enfermedad son:

- Ansiedad, estrés y tensión
- Dificultad para deglutir
- Deterioro del habla

Síntomas en los niños:

- Rigidez
- Movimientos lentos
- Temblor

Pruebas y exámenes

El médico llevará a cabo un examen físico y puede hacer preguntas acerca de los síntomas y los antecedentes familiares del paciente. También se llevará a cabo un examen del sistema nervioso. El médico puede ver signos de:

- Demencia
- Movimientos anormales
- Reflejos anormales
- Marcha amplia y con "pavoneo"
- Lenguaje dubitativo o articulación deficiente

Otros exámenes que pueden mostrar signos de enfermedad de Huntington son:

- Pruebas psicológicas

- Resonancia magnética o tomografía computarizada de la cabeza

- TEP (isótopos) del cerebro

Hay disponibilidad de pruebas genéticas para determinar si una persona es portadora del gen de la enfermedad de Huntington.

Tratamiento

No existe cura para la enfermedad de Huntington y no hay una forma conocida de detener el empeoramiento de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas y ayudar a la persona a valerse por sí misma por el mayor tiempo posible.

Se pueden recetar medicamentos según los síntomas.

- Los bloqueadores de la dopamina pueden ayudar a reducir los comportamientos y movimientos anormales.
- Medicamentos como tetrabenazina y amantidina se usan para tratar de controlar los movimientos adicionales.

La depresión y el suicidio son comunes entre las personas con enfermedad de Huntington. Es importante que los cuidadores vigilen los síntomas y busquen ayuda médica para la persona de inmediato.

A medida que la enfermedad progrese, la persona necesitará asistencia y supervisión. Con el paso del tiempo, es posible que requiera atención durante las 24 horas.

Grupos de apoyo

Huntington Disease Society of America: www.hdsa.org

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad de Huntington causa discapacidad que empeora con el tiempo. Las personas que padecen esta enfermedad generalmente mueren al cabo de 15 a 20 años. Con frecuencia, la causa de la muerte es una infección. El suicidio también es común.

Es importante tener en cuenta que la enfermedad afecta a todas las personas de manera diferente. El número de copias o repeticiones CAG del gen puede determinar la gravedad de los síntomas. Las personas con pocas copias o repeticiones pueden tener movimientos anormales leves más tarde en la vida y progresión lenta de la enfermedad. Aquellas con un número mayor de repeticiones pueden resultar gravemente afectadas a una edad temprana.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si usted o un miembro de la familia presenta síntomas de este trastorno.

Prevención

Se aconseja la asesoría genética si existen antecedentes familiares de la enfermedad de Huntington. Los expertos también recomiendan la asesoría genética para parejas con antecedentes familiares de esta enfermedad que estén contemplando la posibilidad de tener hijos.

Nombres alternativos

Corea de Huntington

Referencias

Jankovic J. Movement disorders. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2012:chap 71.

Lang A. Other movement disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds.

Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 417.

Actualizado: 5/28/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 44. Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno cerebral debido a la deficiencia de tiamina.

Causas

La encefalopatía de Wernicke y el síndrome de Korsakoff son afecciones diferentes que se deben ambas al daño cerebral causado por la falta de vitamina B.

La falta de vitamina B1 es común en personas con alcoholismo. También es común en personas cuyos cuerpos no absorben los alimentos apropiadamente (malabsorción), como ocurre algunas veces con una enfermedad crónica o después de una cirugía para la obesidad (bariátrica).

El síndrome o psicosis de Korsakoff tiende a desarrollarse a medida que desaparecen los síntomas del síndrome de Wernicke. La encefalopatía de Wernicke causa daño cerebral en partes bajas del cerebro llamadas el tálamo y el hipotálamo. La psicosis de Korsakoff resulta del daño permanente a zonas del cerebro involucradas con la memoria.

Síntomas

Los síntomas de la encefalopatía de Wernicke abarcan:

- Confusión y pérdida de la actividad mental que puede progresar a

coma y muerte.

- Pérdida de coordinación muscular (ataxia) que puede causar temblor en las piernas.
- Cambios en la visión como: movimientos oculares anormales (movimientos de un lado para otro llamados nistagmo), visión doble, caída de los párpados.
- Abstinencia alcohólica.

Síntomas del síndrome de Korsakoff

- Incapacidad para formar nuevos recuerdos
- Pérdida de la memoria que puede ser grave
- Inventar historias (confabulación)
- Ver o escuchar cosas que realmente no existen (alucinaciones)

Pruebas y exámenes

El examen del sistema nervioso y muscular puede mostrar daño a múltiples sistemas de nervios:

- Movimientos oculares anormales
- Reflejos anormales o disminuidos
- Pulso rápido (frecuencia cardíaca)
- Presión arterial baja
- Temperatura corporal baja
- Debilidad y atrofia muscular (pérdida de la masa tisular)
- Problemas con la marcha y la coordinación

La persona puede parecer desnutrida. Los siguientes exámenes se utilizan para verificar el nivel nutricional de la persona:

- Albúmina sérica (se relaciona con la nutrición general de la persona)
- Niveles séricos de vitamina B1
- Actividad de la transcetolasa en glóbulos rojos (reducida en personas con deficiencia de tiamina)

Las enzimas hepáticas pueden estar altas en personas con antecedentes de consumo excesivo de alcohol en forma prolongada.

Otras afecciones crónicas que pueden causar una deficiencia de vitamina B1 son, entre otras, las siguientes:

- SIDA
- Cánceres que se han diseminado por todo el cuerpo
- Vómitos y náuseas extremas durante el embarazo (hiperemesis gravídica)
- Insuficiencia cardíaca (cuando ha sido tratada con terapia diurética a largo plazo)
- Períodos prolongados de terapia intravenosa (IV) sin recibir suplementos de tiamina
- Diálisis prolongada
- Niveles muy altos de hormona tiroidea (tirotoxicosis)

Una resonancia magnética del cerebro puede mostrar cambios en el tejido cerebral, pero si se sospecha el síndrome de Wernicke-Korsakoff, el tratamiento se debe iniciar inmediatamente. Generalmente no se necesita una resonancia magnética del cerebro.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son controlar los síntomas y evitar el empeoramiento de la enfermedad. Algunas personas pueden necesitar hospitalización a comienzos de la afección para ayudar a controlar los síntomas.

Puede requerirse la vigilancia y cuidado apropiado de la enfermedad si la persona está:

- Comatosa
- Letárgica
- Inconsciente

La vitamina B1 se puede suministrar a través de una inyección intravenosa o intramuscular o por vía oral. Ésta puede mejorar los síntomas de:

- Confusión o delirio
- Dificultades con la visión y el movimiento ocular
- Falta de coordinación muscular

La vitamina B1 generalmente no mejora la pérdida de la memoria y la capacidad intelectual que ocurre con la psicosis de Korsakoff.

La suspensión del consumo de alcohol puede prevenir la pérdida adicional de las funciones cerebrales y el daño a los nervios. Consumir una dieta nutritiva y bien equilibrada puede ayudar, pero no es un sustituto para dejar el consumo de alcohol.

Grupos de apoyo

El estrés de padecer una enfermedad con frecuencia se puede mitigar uniéndose a un grupo de apoyo donde los miembros comparten

experiencias y problemas en común. Ver grupo de apoyo para el alcoholismo.

Expectativas (pronóstico)

Sin tratamiento, el síndrome de Wernicke Korsakoff empeora en forma constante y puede ser mortal. Con tratamiento, es posible controlar síntomas como la falta de coordinación y las dificultades visuales. El trastorno también se puede disminuir o detener.

Algunos síntomas, especialmente la pérdida de memoria y de las destrezas cognitivas, pueden ser permanentes. También se pueden presentar otros trastornos relacionados con el consumo excesivo del alcohol.

Posibles complicaciones

- Abstinencia alcohólica
- Dificultades en las relaciones con las personas o en la interacción social
- Lesiones causadas por caídas
- Neuropatía alcohólica permanente
- Pérdida permanente de las habilidades cognitivas
- Pérdida de la memoria de manera permanente
- Período de vida reducido

Cuándo contactar a un profesional médico

Llame al médico o acuda a la sala de urgencias si presenta síntomas del síndrome de Wernicke Korsakoff o si le han diagnosticado la afección y los síntomas empeoran o reaparecen.

Prevención

No tomar alcohol o tomarlo en forma moderada y nutrirse lo suficiente reduce el riesgo de sufrir el síndrome de Wernicke-Korsakoff. Si un bebedor empedernido no deja de tomar, los suplementos de tiamina y una buena alimentación pueden reducir la probabilidad de contraer esta afección, pero no se elimina el riesgo.

Nombres alternativos

Psicosis de Korsakoff; Encefalopatía Alcohólica; Enfermedad de Wernicke

Referencias

So YT, Simon RP. Deficiency diseases of the nervous system. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2012:chap 57.

Actualizado: 2/24/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 45 Molusco contagioso

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una infección viral cutánea que causa pápulas o nódulos elevados con apariencia de perla en la piel.

Causas

El molusco contagioso es causado por un virus miembro de la familia de los Poxvirus y la infección se puede adquirir de muchas maneras diferentes.

Se trata de una infección común en niños y ocurre cuando un niño entra en contacto directo con una lesión. Se observa con frecuencia en la cara, el cuello, las axilas, los brazos y las manos, aunque se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, con excepción de las palmas de las manos y las plantas de los pies.

El virus se puede diseminar a través del contacto con objetos contaminados, tales como toallas, ropas o juguetes.

El virus también se propaga por contacto sexual. Las primeras lesiones en los genitales se pueden tomar erróneamente como herpes o verrugas pero, a diferencia del herpes, dichas lesiones son indoloras.

Las personas inmunodeficientes, debido a enfermedades como el SIDA, pueden presentar un caso de molusco contagioso que empeora rápidamente.

Síntomas

La lesión del molusco comienza clásicamente como una pápula pequeña e indolora que puede crecer hasta convertirse en un nódulo de color carne y apariencia de perla. La pápula frecuentemente presenta

un hoyuelo en el centro. Estas pápulas se pueden presentar en filas, en el lugar en el que la persona se ha rascado. El rascado u otros tipos de irritación hacen que el virus se propague en filas o en grupos, llamados montones.

Las pápulas tienen un ancho aproximado de 2 a 5 milímetros. Por lo general, no hay inflamación ni el consabido enrojecimiento, a menos que usted se haya estado rascando o hurgando las lesiones.

La lesión cutánea comúnmente tiene un núcleo central o tapón de material blanco, ceroso o caseoso.

En los adultos, las lesiones se observan con frecuencia en los genitales, el abdomen y la cara interna del muslo.

Pruebas y exámenes

El diagnóstico se basa en el aspecto de la lesión y se puede confirmar con una biopsia de la piel. El médico debe examinar la lesión para descartar otros problemas y determinar otros trastornos subyacentes.

Tratamiento

En las personas con sistemas inmunitarios normales, el trastorno generalmente desaparece por sí solo en un período de meses a años.

Las personas inmunocomprometidas, como las que tienen SIDA, pueden tener un caso de molusco contagioso que empeora rápidamente.

Las lesiones individuales se pueden extirpar quirúrgicamente, mediante el raspado, extirpación del núcleo de la lesión, congelación o a través de electrocirugía con aguja. La extirpación quirúrgica de las lesiones individuales puede traer como resultado la cicatrización.

Los medicamentos, como los utilizados para extirpar verrugas, pueden servir para eliminar estas lesiones, pero pueden causar ampollas que

llevan a una decoloración temporal de la piel. La cantaridina, frecuentemente llamada "jugo de escarabajos", es la solución más común empleada para tratar las lesiones. También se pueden recetar las cremas de tretinoína o imiquimod.

Expectativas (pronóstico)

Las lesiones del molusco contagioso pueden persistir desde unos pocos meses hasta unos cuantos años. Estas lesiones finalmente desaparecen sin dejar cicatrices, a menos que se presente un rascado excesivo que puede dejar marcas.

Las lesiones individuales normalmente desaparecen en alrededor de 2 ó 3 meses; pero la desaparición total de todas las lesiones generalmente puede ocurrir en alrededor de 6 a 18 meses. El trastorno puede persistir en personas inmunodeprimidas.

Posibles complicaciones

- Persistencia, diseminación o recurrencia de las lesiones
- Infecciones bacterianas secundarias de la piel

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita con el médico si tiene síntomas que sugieren la presencia del molusco contagioso. Igualmente, llame al médico para una cita si las lesiones persisten o se diseminan o si aparecen nuevos síntomas.

Prevención

Evite el contacto directo con lesiones de piel y no comparta toallas con otras personas.

El hecho de evitar las relaciones sexuales también puede prevenir el

virus del molusco contagioso y otras enfermedades de transmisión sexual. Asimismo, se pueden evitar estas enfermedades teniendo una relación sexual monógama con una persona que se sepa que está libre de la enfermedad.

Los condones femeninos y masculinos no pueden protegerlo completamente, ya que el virus puede estar en áreas no cubiertas por el condón. No obstante, los condones aun se deben utilizar cada vez que se desconozca el estado de salud de un compañero sexual, con lo cual se reducen las probabilidades de adquirir o propagar enfermedades de transmisión sexual. Úselos con espermicida con nonoxinol 9.

Ver: comportamiento sexual seguro.

Referencias

Damon IK. Other poxviruses that infect humans: parapoxviruses, molluscum contagiosum, and yatapoxviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Churchill-Livingstone; 2009:chap 134.

Mancini AJ, Shani-Adir A. Other viral diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2012:chap 81.

Actualizado: 5/15/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 46 Eccema dishidrótico

Es una afección en la cual se presentan pequeñas ampollas en las manos y los pies. Las ampollas a menudo causan picazón.

Causas

Este tipo de eccema en ampollas es dos veces más común en mujeres que en hombres.

Las personas son más propensas a presentar eccema dishidrótico cuando:

- Están bajo estrés.
- Tienen alergias, como la rinitis alérgica.
- Las manos están con frecuencia en el agua o la humedad.
- Trabajan con cemento u otro trabajo que exponga sus manos al cromo, el cobalto o el níquel.

Se desconoce la causa. La afección parece presentarse durante ciertas épocas del año.

Síntomas

Pequeñas ampollas llenas de líquido llamadas vesículas aparecen en los dedos de las manos, las manos y los pies. Son más comunes a lo largo de los bordes de las palmas y dedos de las manos, plantas y dedos de los pies. Estas ampollas pueden causar mucha picazón. También pueden causar parches de piel descamativos que descascaran constantemente o se tornan rojos, agrietados y dolorosos.

El rascado lleva a cambios y engrosamiento de la piel. Las ampollas grandes pueden causar dolor.

Pruebas y exámenes

El médico puede diagnosticar esta afección al examinar la piel.

Se puede requerir una biopsia de piel para descartar otras causas, como una infección por hongos.

Si el médico piensa que la afección puede deberse a una reacción alérgica, se pueden hacer pruebas para alergias (prueba del parche).

Tratamiento

El hecho de rascarse sólo hace que la afección empeore.

- Los medicamentos antipruríticos tomados por vía oral, tales como difenhidramina (Benadryl) y loratadina (como Claritin), pueden ayudarle a detener el rascado.
- Si usted se rasca mientras está dormido, tome un antiprurítico antes de irse a la cama.

Aplique ungüentos o cremas en las manos al menos dos veces por día y después de cada lavado de éstas.

- Los ungüentos espesos son los mejores. La vaselina (como Vaseline), el aceite mineral o la manteca vegetal pueden ser mejores pero pueden ser sucios.
- Las cremas son mejores que las lociones. Las cremas tales como Eucerin y Lubriderm pueden ser útiles.

El médico puede recetar cremas o ungüentos de esteroides (o corticosteroides) u otras cremas o ungüentos tales como tacrolimus o pimecrolimus.

El médico puede recomendar lo siguiente si usted tiene síntomas graves:

- Píldoras de esteroides
- Preparaciones de alquitrán de hulla
- Fototerapia (terapia con luz ultravioleta)

Evite los baños frecuentes, el lavado de las manos y las sustancias irritantes, que pueden empeorar la picazón.

Expectativas (pronóstico)

No existe ninguna cura. El eccema dishidrótico normalmente desaparece sin problemas, pero los síntomas pueden reaparecer posteriormente. El rascado excesivo puede llevar a que se presente una piel irritada y gruesa, lo cual hace que el problema sea más difícil de tratar.

Posibles complicaciones

- Dolor y picazón que limitan el uso de las manos
- Infección bacteriana por el rascado

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si presenta:

- Signos de infección como sensibilidad, enrojecimiento, calor o fiebre.
- Un salpullido que no desaparece con tratamientos caseros simples.

Nombres alternativos

Dishidrosis; Ponfólix (ponfólice)

Referencias

Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin.* 2009 Jul;27(3):337-53.

Reider N, Fritsch PO. Other Eczematous Eruptions. In: Bologna JL,

Jorizzo JL, Schaffer JV, et al, eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2012:chap 13.

Actualizado: 11/20/2012. Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 47. Síndrome de alcoholismo fetal

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Se refiere a problemas físicos, mentales y de crecimiento que se pueden presentar en un bebé cuando la madre toma alcohol durante el embarazo.

Causas

El consumo o abuso del alcohol durante el embarazo puede ocasionar los mismos riesgos del consumo de alcohol en general; sin embargo, plantea riesgos adicionales para el feto. Cuando una mujer embarazada toma alcohol, éste atraviesa fácilmente la placenta hacia el feto. Debido a esto, el consumo de alcohol le puede causar daño al desarrollo del bebé.

Una mujer embarazada que consuma cualquier cantidad de alcohol está en riesgo de tener un niño con síndrome de alcoholismo fetal. No se ha establecido ningún nivel de "seguridad" con el consumo de esta bebida durante el embarazo. Las cantidades mayores de alcohol parecen incrementar los problemas. El consumo excesivo de alcohol es más dañino que tomar pequeñas cantidades de esta bebida.

El momento del consumo de alcohol durante el embarazo también es importante y parece ser más dañino durante el primer trimestre. Sin embargo, tomar alcohol en cualquier momento del embarazo puede

ser dañino.

Síntomas

Un bebé con síndrome de alcoholismo fetal puede tener los siguientes síntomas:

Crecimiento deficiente mientras el bebé está en el útero y después de nacer.

- Disminución del tono muscular y mala coordinación.
- Retraso en el desarrollo y problemas en tres o más áreas mayores: pensamiento, lenguaje, movimiento o habilidades sociales.
- Anomalías cardíacas como la comunicación interventricular (CIV) o la comunicación interauricular (CIA).
- Problemas con la cara, como:
 - o ojos pequeños y rasgados con pliegues epicánticos grandes
 - o cabeza pequeña
 - o maxilar superior pequeño
 - o surco nasolabial liso
 - o labio superior liso y delgado

Pruebas y exámenes

Un examen del bebé puede mostrar un soplo cardíaco u otros problemas del corazón y, a medida que el bebé crece, puede haber signos de discapacidad en el desarrollo intelectual. Igualmente, puede haber problemas en la cara y los huesos.

Los exámenes son, entre otros:

- Nivel de alcoholemia en mujeres embarazadas que muestran signos de estar ebrias (intoxicadas)
- Estudios imagenológicos del cerebro (tomografía computarizada o resonancia magnética) después de que el niño nace
- Ecografía del embarazo

•Tratamiento

Las mujeres embarazadas o que están tratando de quedar en embarazo deben evitar el consumo de cualquier cantidad de alcohol. Las mujeres embarazadas y que son alcohólicas se deben vincular a un programa de rehabilitación para el consumo excesivo de alcohol y someterse a un control estricto por parte de un médico durante todo el embarazo.

Grupos de apoyo

Las siguientes organizaciones pueden ofrecer ayuda:

- National Council on Alcoholism and Drug Dependency: www.ncadd.org
- National Drug and Alcohol Treatment Referral Routing Service en la línea 1-800-662-4357

Las siguientes organizaciones son buenos recursos para obtener información sobre el alcoholismo:

- Alcoholics Anonymous: www.alcoholics-anonymous.org
- Al-Anon/Alateen: www.al-anon.org
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism: www.niaaa.nih.gov

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration: www.samhsa.gov

Expectativas (pronóstico)

El desenlace clínico para los bebés con síndrome de alcoholismo fetal varía y casi ninguno de ellos tiene desarrollo cerebral normal.

Los bebés y niños con síndrome de alcoholismo fetal tienen muchos problemas diferentes que pueden ser difíciles de manejar. El pronóstico para los niños es mejor si el diagnóstico es oportuno y se les remite a un equipo de médicos que puedan trabajar sobre estrategias educativas y conductuales que se ajusten a las necesidades del niño.

Posibles complicaciones

El consumo de alcohol durante el embarazo puede ocasionar:

- Aborto espontáneo o parto de mortinato
- Parto prematuro

Las complicaciones que se observan en el bebé pueden abarcar:

- Estructura cardíaca anormal
- Problemas de comportamiento
- Muerte del bebé
- Discapacidad intelectual
- Problemas en la estructura de la cabeza, los ojos, la nariz o la boca
- Crecimiento deficiente antes de nacer
- Retraso del crecimiento y mala coordinación después de nacer

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si está consumiendo alcohol en forma periódica o excesiva y le parece difícil reducirlo o suspenderlo. Asimismo, consulte si está tomando alcohol en cualquier cantidad mientras está en embarazo o tratando de quedar embarazada.

Prevención

Evitar el alcohol durante el embarazo previene el síndrome de alcoholismo fetal. La asesoría puede ayudar a las mujeres que ya han tenido un niño con este síndrome.

Las mujeres sexualmente activas que beben mucho deben utilizar métodos anticonceptivos y controlar sus comportamientos con la bebida o dejar de tomar alcohol antes de tratar de quedar en embarazo.

Nombres alternativos

Alcohol en el embarazo; Anomalías congénitas relacionadas con el alcohol; Efectos del alcohol en el feto; FAS

Referencias

Carlo WA. Fetal alcohol syndrome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 100.2.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Teratology and medications that affect the fetus. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al, eds. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010:chap 14.

Actualizado: 8/8/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 48. Enfermedad de Kawasaki

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una afección poco común en los niños que involucra inflamación de los vasos sanguíneos.

Causas

La enfermedad de Kawasaki se presenta con más frecuencia en Japón, donde se descubrió por primera vez. Ocurre más en niños que en niñas. La mayoría de los niños que la padecen son menores de 5 años

La enfermedad de Kawasaki no se ha comprendido bien y su causa aún se desconoce. Puede tratarse de un trastorno autoinmunitario. El problema afecta las membranas mucosas, los ganglios linfáticos, las paredes de los vasos sanguíneos y el corazón.

Síntomas

La enfermedad de Kawasaki generalmente se inicia con fiebre de 39° C (102°F) o más alta que no desaparece. La fiebre con frecuencia llega hasta los 40° C (104°F). Una fiebre persistente que dure por lo menos 5 días es un signo común de este trastorno. La fiebre puede durar hasta dos semanas y generalmente no desaparece con dosis normales de paracetamol (Tylenol) o ibuprofeno.

Otros síntomas con frecuencia abarcan:

- Ojos demasiado inyectados de sangre o rojos (sin pus ni supuración)
- Labios rojos brillantes, con hendiduras o agrietados
- Membranas mucosas rojas en la boca

- Lengua de fresa, lengua con revestimiento blanco o con protuberancias rojas en la parte posterior
- • Palmas de las manos y plantas de los pies rojas
- Manos y pies hinchados
- Erupciones cutáneas en la parte media del cuerpo, SIN apariencia de ampollas
- Descamación de la piel en el área genital, en las manos y en los pies (especialmente alrededor de la uñas, de las palmas de las manos y de las plantas de los pies)
- Inflamación de ganglios linfáticos (con frecuencia sólo uno de ellos se inflama) en el cuello
- Inflamación y dolor articular, con frecuencia en ambos lados del cuerpo

Los síntomas adicionales pueden abarcar:

- Irritabilidad
- Diarrea, vómitos y dolor abdominal
- Tos y rinorrea

Pruebas y exámenes

Con los exámenes solos no se puede diagnosticar la enfermedad de Kawasaki. La mayoría de las veces, el médico la diagnosticará cuando el paciente tenga la mayoría de los síntomas comunes.

En algunos casos, un niño puede presentar una fiebre que dura más de 5 días, pero no todos los síntomas clásicos de la enfermedad. A estos niños, se les puede diagnosticar la enfermedad de Kawasaki atípica.

ser vistos por un médico para que los examine en busca de la enfermedad de Kawasaki. Los niños con esta enfermedad necesitan tratamiento oportuno para un buen desenlace clínico.

Se pueden llevar a cabo los siguientes exámenes:

- Radiografía de tórax
- Conteo sanguíneo completo
- Proteína C reactiva (PCR)
- Ecocardiografía
- Electrocardiograma
- ESR
- Albúmina en suero
- Transaminasa en suero
- Análisis de orina que puede mostrar pus o proteína en la orina.

Los procedimientos como ECG y la ecocardiografía se hacen para buscar signos de miocarditis, pericarditis, artritis, meningitis aséptica e inflamación de las arterias coronarias.

Tratamiento

Los niños con la enfermedad de Kawasaki necesitan tratamiento hospitalario. El tratamiento se tiene que iniciar de inmediato para prevenir el daño a las arterias coronarias y al corazón.

El tratamiento estándar para esta enfermedad es la gammaglobulina intravenosa que se administra en dosis altas. El estado del niño a menudo mejora mucho al cabo de 24 horas de tratamiento con dicha gammaglobulina.

El ácido acetilsalicílico (aspirin) en dosis altas usualmente se adminis-

tra junto con la gammaglobulina intravenosa.

Incluso con el tratamiento estándar, hasta 1 de cada 4 niños puede aún desarrollar problemas en sus arterias coronarias. Algunas investigaciones sugieren que agregar esteroides o inhibidores del FNT como Enbrel a la rutina de tratamiento puede ayudar. Sin embargo, todavía se necesitan mejores exámenes para indicar cuáles niños se beneficiarán de las formas de tratamiento adicionales.

Expectativas (pronóstico)

La mayoría de los niños se puede recuperar por completo cuando la enfermedad se detecta y se trata a tiempo. Aproximadamente 1 de cada 100 pacientes muere por problemas cardíacos causados por la enfermedad. Las personas que han sufrido esta enfermedad deben realizarse una ecocardiografía cada uno o dos años para buscar problemas cardíacos.

Posibles complicaciones

La enfermedad de Kawasaki puede causar inflamación de los vasos sanguíneos en las arterias, especialmente las arterias coronarias. Esto puede llevar a un aneurisma. En raras ocasiones, pueden causar ataque cardíaco a una edad temprana o posteriormente en la vida.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si se presentan síntomas de la enfermedad de Kawasaki. Asimismo, una fiebre alta y persistente que no disminuye con paracetamol o ibuprofeno y que dura más de 24 horas debe ser evaluada por un médico.

Prevención

No existen formas conocidas de prevenir este trastorno.

Nombres alternativos

Síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos; Poliarteritis infantil

Referencias

Villa-Forte A, Mandell BF. Rheumatic diseases of the cardiovascular system. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 89.

Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. Current Opinion in Pediatrics. 2013;25(1):103-109.

Actualizado: 4/20/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 49. Síndrome de Crigler-Najjar

Es un trastorno hereditario muy poco común en el cual no se puede descomponer la bilirrubina (una sustancia elaborada por el hígado).

Causas

El síndrome de Crigler-Najjar ocurre cuando la enzima que normalmente convierte la bilirrubina en una forma que se pueda eliminar fácilmente del cuerpo no funciona de manera correcta. Sin esta enzima, la bilirrubina se puede acumular en el cuerpo y llevar a ictericia (una coloración amarillenta de la piel y de los ojos), al igual que daño al cerebro, los músculos y los nervios.

El síndrome de Crigler-Najjar (tipo 1) es la forma de aparición temprana de la enfermedad, mientras que el síndrome de Arias (tipo 2) es una enfermedad de aparición tardía.

El síndrome se transmite de padres a hijos (hereditario). Un niño tiene que recibir una copia del gen defectuoso de ambos progenitores para desarrollar la forma grave de esta afección. Los padres portadores (con sólo un gen defectuoso) tienen casi la mitad de la actividad enzimática de un adulto normal, pero no tienen síntomas.

Síntomas

- Confusión y cambios en el pensamiento
- Piel amarilla (ictericia) y color amarillo en la esclerótica de los ojos (ictericia), que comienza unos pocos días después de nacer y empeora con el tiempo

Pruebas y exámenes

Los exámenes de la función hepática son:

- Bilirrubina conjugada (directa)

- Análisis enzimático
- Biopsia hepática
- Nivel de bilirrubina total
- Bilirrubina no conjugada (libre) en la sangre

Tratamiento

Es necesario realizar tratamiento con luz (fototerapia) a lo largo de la vida de la persona. En los bebés, esto se hace mediante luces de bilirrubina (bililuces o luces "azules" especiales). La fototerapia no funciona igual de bien después de los 4 años de edad, ya que la piel se hace más gruesa y bloquea la luz.

Se puede hacer un trasplante de hígado en algunas personas con enfermedad tipo 1.

Las transfusiones sanguíneas pueden ayudar a controlar la cantidad de bilirrubina en la sangre. Algunas veces se usan compuestos de calcio para eliminar la bilirrubina del intestino.

Algunas veces se utiliza el fármaco fenobarbital para tratar el síndrome de Arias (tipo 2).

Expectativas (pronóstico)

Las formas más leves de la enfermedad (tipo 2) no causan daño hepático ni cambios en el pensamiento durante la infancia. Las personas afectadas tienen ictericia, pero presentan menos síntomas y menos daño a los órganos.

Los bebés con la forma grave de la enfermedad (tipo 1) pueden continuar teniendo ictericia hasta la vida adulta y pueden requerir tratamiento diario. Sin tratamiento, esta forma grave de la enfermedad llevará a la muerte en la infancia.

Las personas con esta afección que alcanzan la edad adulta desarro-

llarán daño cerebral debido a ictericia (kernícterus), incluso con tratamiento regular. La expectativa de vida para quienes tienen la enfermedad tipo 1 es de 30 años.

Posibles complicaciones

Las posibles complicaciones abarcan:

- Una forma de daño cerebral causado por ictericia (kernícterus)
- Coloración amarillenta y crónica de ojos y piel

Cuándo contactar a un profesional médico

Busque asesoría genética si está planeando tener hijos y tiene antecedentes familiares del síndrome de Crigler-Najjar.

Consulte con el médico si usted o su bebé recién nacido presentan ictericia que no desaparece.

Prevención

Se recomienda asesoría genética para las personas con antecedentes familiares del síndrome de Crigler-Najjar que deseen tener hijos. Las personas portadoras de este gen se pueden identificar mediante exámenes de sangre.

Nombres alternativos

Deficiencia de glucuronil transferasa (Crigler-Najjar tipo I); Síndrome de Arias (Crigler-Najjar tipo II)

Referencias

Carey RG, Balistreri WF. Metabolic Diseases of the Liver. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme J, Schor N, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 349.

Actualizado: 7/8/2012 Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 50. Enfermedad de Hirschsprung

Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus.

Es una obstrucción del intestino grueso. Ocurre debido al movimiento muscular deficiente en el intestino. Es un trastorno congénito, es decir, que está presente al nacer.

Causas

Las contracciones musculares intestinales ayudan a que los alimentos digeridos y los líquidos se movilicen a través del intestino, lo cual se denomina peristaltismo. Los nervios entre las capas musculares desencadenan las contracciones.

En la enfermedad de Hirschsprung, los nervios están ausentes de una parte del intestino. Las áreas carentes de dichos nervios no pueden empujar el material, causando un bloqueo. Los contenidos intestinales se acumulan detrás del bloqueo. El intestino y el abdomen se hinchan como resultado de esto.

La enfermedad de Hirschsprung causa aproximadamente el 25% de toda las obstrucciones intestinales de los recién nacidos y ocurre cinco veces más en hombres que en mujeres. Esta enfermedad algunas veces está asociada con otros trastornos congénitos o hereditarios como el síndrome de Down.

Síntomas

Los síntomas que pueden estar presentes en los recién nacidos y

en los bebés abarcan:

- Dificultad con las deposiciones
- Dificultad en la eliminación del meconio poco después del nacimiento
- Dificultad para eliminar la primera deposición entre las primeras 24 y 48 horas después del nacimiento
- Heces explosivas e infrecuentes
- Ictericia
- Alimentación deficiente
- Escaso aumento de peso
- Vómitos
- Diarrea acuosa (en el recién nacido)

Síntomas en niños mayores:

- Estreñimiento que empeora gradualmente
- Retención fecal
- Desnutrición
- Crecimiento lento
- Vientre hinchado

Pruebas y exámenes

Es posible que los casos leves no se diagnostiquen hasta que el bebé sea mayor.

Durante un examen físico, el médico puede sentir las asas del intestino

en el abdomen hinchado. Un examen rectal puede revelar una pérdida del tono muscular en los músculos del recto.

Los exámenes empleados para ayudar a diagnosticar la enfermedad de Hirschsprung pueden ser:

- Radiografía abdominal
- Manometría anal (se infla un globo en el recto para medir la presión en el área)
- Enema opaco
- Biopsia del recto

Tratamiento

Un procedimiento llamado irrigación rectal seriada ayuda a aliviar la presión (descomprime) en el intestino.

La sección anormal del colon se debe extirpar con cirugía. Con mucha frecuencia, se extirpan el recto y la parte anormal del colon. La parte sana del colon se hala luego hacia abajo y se pega al ano.

Algunas veces, esto se puede realizar con una operación. Sin embargo, con frecuencia se lleva a cabo en dos partes. Primero se realiza una colostomía y la otra parte del procedimiento se hace posteriormente en el primer año de vida del niño.

Expectativas (pronóstico)

Los síntomas mejoran o desaparecen en la mayoría de los niños después de la cirugía. Un pequeño número de niños puede tener estreñimiento o problemas para controlar las heces (incontinencia fecal). Los niños que reciben tratamiento oportuno y compromiso de un segmento intestinal más pequeño tienen un mejor desenlace clínico.

Posibles complicaciones

- Inflamación e infección de los intestinos (enterocolitis) que puede ocurrir antes de la cirugía y algunas veces durante los primeros 1 a 2 años posteriores. Los síntomas son graves e incluyen hinchazón del abdomen, diarrea acuosa y de mal olor, letargo y alimentación deficiente.

- Perforación o ruptura del intestino.

- Síndrome del intestino corto, una afección que puede llevar a que se presente desnutrición y deshidratación.

Cuándo contactar a un profesional médico

Llame al pediatra si:

- Su hijo presenta síntomas de la enfermedad de Hirschsprung.
- Su hijo presenta dolor abdominal u otros síntomas nuevos después de recibir tratamiento para esta enfermedad.

Nombres alternativos

Megacolon congénito

Referencias

Kessmann J. Hirschsprung's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Phys. 2006;74:1319-1322.

Fiorino K, Liacouras CA. Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 324.3.

Actualizado: 12/4/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 51. Síndrome de Barrett

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno por el cual el revestimiento del esófago presenta daño a causa del ácido gástrico y se vuelve similar al del estómago.

Causas

Cuando usted come, el alimento pasa desde la garganta al estómago a través del esófago, también llamado el conducto del alimento o de la deglución. Un anillo de fibras musculares en la parte inferior del esófago impide que los contenidos estomacales se devuelvan.

Si estos músculos no se cierran herméticamente, se puede filtrar un ácido áspero hacia el esófago, lo cual se denomina reflujo o reflujo gastroesofágico. Esto puede causar daño tisular con el tiempo.

El síndrome de Barrett ocurre con más frecuencia en hombres que en mujeres. Las personas que hayan padecido ERGE durante mucho tiempo son más propensas a padecer esta afección.

Síntomas

El síndrome de Barrett en sí no causa síntomas. El reflujo de ácido que causa este síndrome con frecuencia ocasiona síntomas de acidez gástrica. Sin embargo, muchos pacientes con esta afección no tienen síntomas.

Pruebas y exámenes

Si los síntomas de ERGE son graves o reaparecen después del tratamiento, el médico puede llevar a cabo una endoscopia.

Se introduce una sonda delgada con una cámara en el extremo a tra-

vés de la boca y luego se pasa hasta el esófago y el estómago. Mientras se observa el esófago con el endoscopio, el médico puede llevar a cabo biopsias en diferentes partes de éste. Estas biopsias ayudan a diagnosticar el síndrome de Barrett, al igual que buscar cambios que podrían llevar al cáncer.

Las personas con síndrome de Barrett tienen más riesgo de enfermarse de cáncer esofágico. Sin embargo, el cáncer no es frecuente. El médico le puede recomendar una endoscopia de control para buscar cambios que indiquen la presencia de cáncer.

Tratamiento

TRATAMIENTO DEL ERGE

El tratamiento debe mejorar los síntomas del reflujo del ácido y puede impedir que el síndrome de Barrett empeore. El tratamiento puede involucrar cambios en el estilo de vida y medicamentos tales como:

- Antiácidos después de las comidas y a la hora de acostarse.
- Bloqueadores de los receptores H2 de la histamina.
- Inhibidores de la bomba de protones.
- Evitar el consumo de tabaco.

Los cambios en el estilo de vida, los medicamentos y la cirugía anti-reflujo pueden ayudar con los síntomas de ERGE; sin embargo, estas medidas no harán desaparecer el síndrome de Barrett.

TRATAMIENTO PARA EL SÍNDROME DE BARRETT

Se puede recomendar una cirugía u otros procedimientos si una biopsia muestra cambios celulares que pueden ser cáncer.

Algunos de los siguientes procedimientos extirpan el tejido dañado del

esófago.

- La terapia fotodinámica (TFD) implica el uso de un dispositivo especial de láser, llamado globo esofágico, junto con un medicamento llamado Photofrin.
- Otros procedimientos utilizan diferentes tipos de alta energía para destruir el tejido precanceroso.
- Cirugía para extirpar el revestimiento anormal.

Expectativas (pronóstico)

El tratamiento debe mejorar los síntomas del reflujo del ácido y puede impedir que el síndrome de Barrett empeore. Ninguno de estos tratamientos neutralizará los cambios que pueden llevar al cáncer.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- La acidez gástrica persiste por más de unos cuantos días o si tiene dolor o dificultad para deglutir.
- Le han diagnosticado síndrome de Barrett y sus síntomas empeoran.
- Se presentan síntomas nuevos (como pérdida de peso, problemas para deglutir).

Prevención

El diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico puede prevenir el síndrome de Barrett.

Referencias

Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and mana-

gement of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308-328.

Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 44.

American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. Gastroenterology. 2011;140(3):1084-1091.

Actualizado: 7/18/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 52. Adrenoleucodistrofia

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Describe algunos trastornos hereditarios estrechamente relacionados que interrumpen la descomposición (metabolismo) de ciertas grasas (ácidos grasos de cadena muy larga).

Causas

La adrenoleucodistrofia por lo regular se trasmite de padres a hijos como un rasgo genético ligado al cromosoma X. Por lo tanto, afecta sobre todo a los hombres, aunque algunas mujeres portadoras pueden tener formas más leves de la enfermedad. Esta enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 20,000 personas de todas las razas.

Esta afección ocasiona la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en el sistema nervioso, en las glándulas suprarrenales y en los testículos, lo cual interrumpe la actividad normal. Existen tres categorías principales de la enfermedad.

- La forma cerebral infantil, que aparece hacia mediados de la niñez (de 4 - 8 años).
- La adrenomielopatía, que se presenta en hombres hacia los 20 años o más tarde en la vida.
- Alteración del funcionamiento de las glándulas suprarrenales (llamada enfermedad de Addison o fenotipo similar a Addison): la glándula suprarrenal no produce suficientes hormonas esteroides.

Síntomas

Tipo cerebral infantil:

- Cambios en el tono muscular, principalmente espasmos musculares y espasticidad
- Estrabismo (ojos bizcos)
- Disminución en la comprensión de la comunicación verbal (afasia)
- Deterioro de la escritura a mano
- Dificultad en la escuela
- Dificultad para entender el material oral
- Hipoacusia
- Hiperactividad
- Deterioro progresivo del sistema nervioso, incluso coma, disminución del control motor fino y parálisis
- Convulsiones
- Dificultad para deglutir
- Deterioro visual o ceguera

Adrenomielopatía:

- Dificultad para controlar la micción
- Posible empeoramiento de la debilidad muscular o rigidez en las piernas
- Problemas con la velocidad de pensamiento y la memoria visual

Insuficiencia suprarrenal (tipo Addison):

- Coma

- Inapetencia
- Aumento del color de la piel (pigmentación)
- Pérdida de peso y de masa muscular (atrofia)
- Debilidad muscular
- Vómitos

Pruebas y exámenes

- Niveles sanguíneos de los ácidos grasos de cadena muy larga y hormonas que son producidas por las glándulas suprarrenales
- Estudio cromosómico para buscar cambios (mutaciones) en el gen ABCD1
- Resonancia magnética de la cabeza

Tratamiento

La disfunción suprarrenal se puede tratar con esteroides suplementarios, tales como el cortisol, si la glándula suprarrenal no está produciendo suficientes hormonas.

No existe un tratamiento específico disponible para la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, pero se puede llevar a cabo un trasplante de médula ósea y puede curarle esta afección a los pacientes.

Expectativas (pronóstico)

La forma infantil de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X es una enfermedad progresiva que lleva a un coma prolongado (estado vegetativo) en aproximadamente 2 años después de la aparición de los síntomas neurológicos. El niño puede vivir en este estado hasta por 10 años hasta que se presenta la muerte.

Las otras formas de esta enfermedad son más leves.

Posibles complicaciones

- Crisis suprarrenal
- Estado vegetativo (coma prolongado)

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- Su hijo desarrolla síntomas de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
- Su hijo tiene este tipo de adrenoleucodistrofia y está empeorando

Prevención

Se recomienda asesoría genética para los futuros padres que tienen antecedentes familiares de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Las madres de los hijos afectados tienen un 85% de probabilidad de ser portadoras de la afección.

El diagnóstico prenatal de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X también está disponible y se hace mediante una evaluación de células de una muestra de vellosidades coriónicas o amniocentesis para cualquier cambio genético conocido en la familia o para los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga.

Nombres alternativos

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X; Adrenomieloneuropatía; Adrenoleucodistrofia cerebral infantil; ALD; Complejo de Schilder-Addison

Referencias

Kwon JM. Neurodegenerative disorders of childhood. In: Kliegman RM,

Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 592.

Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-Linked adrenoleukodystrophy. GeneReviews™ [serial online]. Updated April 19, 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1315/>

Actualizado: 10/29/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 53. Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es un trastorno congénito (presente al nacer) del crecimiento que provoca un tamaño corporal grande, órganos grandes y otros síntomas.

Causas

La causa del síndrome de Beckwith-Wiedemann se desconoce, pero parece tener origen genético. La mayoría de los casos pueden estar asociados con un defecto en el cromosoma número 11.

La lactancia puede ser un período crítico debido al azúcar bajo en la sangre (hipoglucemia), onfalocele y a un aumento en la tasa de desarrollo de tumores. El tumor de Wilms y el carcinoma suprarrenal son los tumores más comunes en pacientes con este síndrome.

Síntomas

- Defecto de la pared abdominal: hernia umbilical u onfalocele
- Pliegues en los lóbulos de las orejas
- Agrandamiento de algunos órganos y tejidos
- Anomalías en el oído externo (pabellón auricular) y orejas de implantación baja
- Recién nacidos grandes (grande para su edad gestacional)
- Ojos grandes y prominentes
- Lengua grande, algunas veces protruida
- Letargo
- Azúcar bajo en la sangre (hipoglucemia)

- Microcefalia leve
- Mala alimentación
- Músculos abdominales separados (diastasis del recto)
- Convulsiones
- Testículos no descendidos (criptorquidia)

Pruebas y exámenes

Los signos para el síndrome de Beckwith-Wiedemann abarcan:

- Una cresta en la frente causada por el cierre prematuro de los huesos (cresta metópica)
- Fontanela agrandada (punto blando)
- Riñones, hígado y bazo agrandados
- Talla grande (nonagésimo percentil)
- Azúcar bajo en la sangre (hipoglucemia)

Los exámenes para este síndrome abarcan:

- Exámenes de sangre para el azúcar bajo en la sangre y otras anomalías
- Estudios cromosómicos para anomalías en el cromosoma 11
- Resonancia magnética o tomografía computarizada del abdomen
- Ecografía del abdomen
- Radiografía de abdomen
- Radiografía de los huesos largos

Tratamiento

Los bebés con hipoglucemia se pueden tratar con líquidos suministrados a través de una vena (soluciones intravenosas).

Puede ser necesario reparar los defectos de la pared abdominal. Al niño se le debe realizar un cuidadoso seguimiento para vigilar la aparición de tumores.

Pronóstico

Los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann que sobreviven al período de la lactancia tienen un buen pronóstico, aunque no se dispone de información sobre un seguimiento a largo plazo de la enfermedad. El desarrollo mental parece ir de normal a ligeramente disminuido. La hinchazón de la lengua puede causar problemas con la alimentación y el sueño.

Posibles complicaciones

- Desarrollo de tumores
- Problemas de alimentación
- Hipoglucemia
- Dificultades respiratorias por obstrucción a causa del tamaño grande de la lengua
- Convulsiones

Cuándo contactar a un profesional médico

Si usted tiene un niño con síndrome de Beckwith-Wiedemann y se desarrollan algunos síntomas inquietantes, consulte con el pediatra de inmediato.

Prevención

No existe una forma de prevención conocida para el síndrome de Beckwith-Wiedemann. La asesoría genética puede ser de valor para las familias que deseen tener hijos adicionales.

Referencias

Cohen P, Hosono H. Hyperpituitarism, tall stature, and overgrowth syndromes. In: Kliegman, RM, Behrman RE, St. Geme III JW, Schor NF, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 554.

Actualizado: 5/10/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 54. Enfermedad de Krabbe

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un raro trastorno genético del sistema nervioso, un tipo de leucodistrofia.

Causas

Un defecto en el gen GALT causa la enfermedad de Krabbe. Las personas con este gen no producen suficiente cantidad de una sustancia llamada galactocerebrósido beta-galactosidasa (galactosilceramidasa).

El cuerpo necesita esta sustancia para producir la mielina, el material que rodea y protege las fibras nerviosas. Sin esta sustancia, la mielina se descompone, las neuronas mueren y los nervios en el cerebro y otras áreas del cuerpo no trabajan adecuadamente.

La enfermedad de Krabbe puede desarrollarse en diversas etapas:

- La enfermedad de Krabbe de aparición temprana se presenta en los primeros meses de vida. La mayoría de los niños con esta forma de la enfermedad muere antes de cumplir los dos años de edad.
- La enfermedad de Krabbe de aparición tardía empieza a finales de la niñez o a comienzos de la adolescencia.

La enfermedad de Krabbe es hereditaria, lo que significa que se transmite de padres a hijos. Si ambos padres portan el gen defectuoso relacionado con esta afección, cada uno de sus hijos tiene un 25% de probabilidades de padecer la enfermedad. (Ver el artículo: patrón autosómico recesivo).

Esta afección es muy rara y es más común entre las personas de origen escandinavo.

Síntomas

Enfermedad de Krabbe de aparición temprana:

- Cambios en el tono muscular de flácido a rígido (postura de descerebración)
- Hipoacusia que lleva a sordera
- Retraso en el desarrollo
- Dificultades en la alimentación
- Irritabilidad y sensibilidad a los ruidos altos
- Convulsiones severas (pueden comenzar a edad muy temprana)
- Fiebres inexplicables
- Pérdida de la visión que lleva a ceguera
- Vómitos

Enfermedad de Krabbe de aparición tardía:

Los problemas de visión pueden aparecer primero, seguidos de dificultades para caminar y músculos rígidos. Los síntomas varían de una persona a otra y se pueden presentar otros síntomas.

Pruebas y exámenes

El examen de la retina en el ojo puede mostrar daño al nervio óptico. En las etapas avanzadas del trastorno, puede haber signos de sordera y postura anormal.

Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Examen de sangre para buscar niveles de galactosilceramida-

sa en los glóbulos blancos

- Proteína total en LCR
- Resonancia magnética de la cabeza
- Velocidad de conducción nerviosa
- Pruebas para la anomalía en el gen GALC

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para la enfermedad de Krabbe.

Algunas personas se han sometido a un trasplante de médula ósea en las etapas iniciales de la enfermedad, pero este tratamiento tiene riesgos.

Grupos de apoyo

United Leukodystrophy Foundation: www.ulf.org

Expectativas (pronóstico)

Es probable que el pronóstico sea desalentador. En los casos de inicio temprano, los niños mueren en promedio antes de los dos años. Las personas que presentan la enfermedad en una edad posterior han sobrevivido hasta la adultez con enfermedad del sistema nervioso.

Posibles complicaciones

Esta enfermedad daña el sistema nervioso central y puede causar.

- Ceguera
- Sordera
- Problemas graves con el tono muscular

La enfermedad por lo regular es potencialmente mortal.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si su hijo presenta síntomas de este trastorno. Las convulsiones, la pérdida del conocimiento o la postura anormal pueden ser síntomas de emergencia.

Prevención

Se recomienda la asesoría genética para los futuros padres con antecedentes familiares de la enfermedad de Krabbe que estén pensando en tener hijos.

Se puede hacer un examen de sangre para ver si la persona porta el gen para esta enfermedad.

Se pueden hacer exámenes prenatales, como amniocentesis o muestras de vellosidades coriónicas, para buscar esta enfermedad en un bebé en desarrollo.

Nombres alternativos

Leucodistrofia de las células globoides; Deficiencia de galactosilcerobrosidasa; Deficiencia de galactosilceramidasa

Referencias

Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 5th ed. New York, NY:Springer; 2012:chap 39.

Actualizado: 5/7/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 55 Enfermedad de Niemann-Pick

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Se refiere a un grupo de enfermedades que se transmiten de padres a hijos (hereditarias), en las que unas sustancias grasas llamadas lípidos se acumulan en las células del bazo, el hígado y el cerebro.

Existen cuatro formas de la enfermedad que son las más comúnmente reconocidas: tipos A, B, C y D.

- Los tipos A y B también se denominan tipo I.
- Los tipos C y D también se conocen como tipo II.

Cada tipo involucra diferentes órganos y puede o no comprometer el sistema nervioso central y la respiración. Asimismo, cada tipo puede causar diferentes síntomas y puede ocurrir en diferentes momentos a lo largo de la vida.

Causas

Los tipos A y B de la enfermedad de Niemann-Pick ocurren cuando las células en el cuerpo no tienen una enzima llamada esfingomielinasa ácida (ASM, por sus siglas en inglés). Esta sustancia ayuda a descomponer (metabolizar) una sustancia grasa llamada esfingomielina que se encuentra en cada célula del cuerpo.

Si falta la ASM o no trabaja apropiadamente, la esfingomielina se acumula en el interior de las células. Esto destruye las células y dificulta el funcionamiento apropiado de los órganos.

El tipo A ocurre en todas las razas y grupos étnicos, pero es más común en la población judía asquenazí (Europa oriental).

El tipo C de la enfermedad de Niemann-Pick ocurre cuando el cuerpo no puede descomponer apropiadamente el colesterol y otras grasas (lípidos). Esto lleva a la presencia de demasiado colesterol en el hígado

y el bazo, al igual que cantidades excesivas de otros lípidos en el cerebro. El tipo C es más común entre los puertorriqueños de ascendencia española.

El tipo D involucra un defecto que interfiere con la forma como el colesterol se desplaza entre las neuronas. Es una variante del tipo C. Este tipo de la enfermedad sólo se ha observado en la población francocanadiense del condado de Yarmouth, Nueva Escocia.

Síntomas

Los síntomas varían. Otras afecciones pueden causar síntomas similares. Las etapas tempranas de la enfermedad pueden sólo causar unos pocos síntomas. Es posible que usted nunca tenga todos los síntomas.

El tipo A generalmente comienza en los primeros meses de vida y entre los síntomas se pueden mencionar:

- Hinchazón abdominal (área ventral) dentro de los 3 a 6 meses
- Mancha rojo fresa en el ojo
- Dificultades de alimentación
- Pérdida de las habilidades motrices tempranas (empeora con el tiempo)

Los síntomas del tipo B generalmente son más leves y ocurren hacia el final de la infancia o en los años de la adolescencia. La hinchazón del abdomen se puede presentar en los niños pequeños. Casi no hay ningún compromiso del sistema nervioso y del cerebro, como pérdida de las habilidades motrices. Algunos pacientes pueden presentar infecciones respiratorias frecuentes.

El tipo C por lo general afecta a los niños de edad escolar, pero pue-

de ocurrir en cualquier momento desde comienzos de la lactancia hasta la adultez. Entre los síntomas se pueden mencionar:

- Dificultad para mover las extremidades (disonía)
- Esplenomegalia
- Hepatomegalia
- Ictericia al nacer (o poco después)
- Dificultades de aprendizaje y declive intelectual (demencia)
- Convulsiones
- Mala pronunciación, habla irregular
- Pérdida súbita del tono muscular que puede llevar a caídas (cataplejía)
- Temblores
- Dificultad con los movimientos oculares hacia arriba y hacia abajo (parálisis visual supranuclear vertical)
- Marcha inestable, torpeza, problemas al caminar (ataxia)

Los síntomas del tipo D son similares al tipo C.

Pruebas y exámenes

Se puede hacer un examen de sangre o de médula ósea para diagnosticar los tipos A y B. Dicho examen puede determinar quién tiene la enfermedad, pero no revela si usted es portador. Se pueden realizar pruebas de ADN para diagnosticar los portadores del tipo A y del tipo B.

Generalmente se utiliza una biopsia para diagnosticar los tipos C y D. El médico observa la forma como las células cutáneas se multiplican, se movilizan y almacenan el colesterol. Las pruebas de ADN también se pueden hacer para buscar los dos genes que causan

este tipo.

Otros exámenes podrían comprender:

- Aspirado medular
- Biopsia del hígado (por lo general no es necesaria)
- Examen ocular con lámpara de hendidura
- Pruebas de esfingomielinasa

Tratamiento

En este momento, no hay un tratamiento efectivo para el tipo A de esta enfermedad.

Los trasplantes de médula ósea se han llevado a cabo en unos pocos pacientes con el tipo B de la enfermedad, con resultados alentadores. Los investigadores continúan estudiando posibles tratamientos, que incluyen terapia de reemplazo enzimático y terapia génica.

No hay un tratamiento específico para el tipo D de la enfermedad. Un nuevo medicamento, llamado Miglustat, está disponible para los síntomas neurológicos del tipo C.

Se recomienda una dieta saludable, baja en colesterol. Sin embargo, las investigaciones no muestran que estos métodos detengan el progreso de la enfermedad o cambien la forma como las células descomponen el colesterol. Sin embargo, hay disponibilidad de medicamentos para controlar o aliviar muchos síntomas, como la cataplejía y las convulsiones.

Grupos de apoyo

Para mayor información, se recomienda visitar la página web de la National Niemann-Pick Disease Foundation: www.nnpdf.org.

Expectativas (pronóstico)

El tipo A de Niemann-Pick es una enfermedad grave que por lo general conduce a la muerte hacia los 2 a 3 años de edad.

Las personas con el tipo B pueden vivir hasta finales de la infancia o hasta la adultez.

Es posible que un niño que presenta signos del tipo C antes de un año de edad no viva hasta la edad escolar. Los niños que presentan síntomas después de ingresar a la escuela pueden vivir hasta la mitad o el final de su adolescencia. Algunos pueden vivir hasta los 20 años.

Posibles complicaciones

- Ceguera
- Daño cerebral con discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo de las destrezas físicas
- Sordera
- Muerte

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita con el médico si tiene antecedentes familiares de la enfermedad de Niemann-Pick y planea tener hijos. Se recomienda la asesoría genética y las pruebas de detección.

Consulte con el médico si su hijo tiene síntomas de esta enfermedad, como:

- Problemas de desarrollo
- Problemas de alimentación
- Aumento insuficiente de peso

Prevención

Todos los tipos de la enfermedad de Niemann-Pick son autosómicos recesivos. Esto significa que ambos padres son portadores: cada uno de ellos porta una copia del gen anormal sin manifestar ningún

signo de la enfermedad.

Cuando los dos padres son portadores, existe una probabilidad del 25% de que su hijo tenga la enfermedad y del 50% de que sea portador.

La prueba de detección del portador sólo es posible si se identifica la anomalía genética específica. Las anomalías que involucran los tipos A y B de esta enfermedad se han estudiado bien y hay disponibilidad de pruebas de ADN para estas formas de la enfermedad.

Se han identificado las anomalías genéticas en el ADN de muchos pacientes con el tipo C de la enfermedad y puede ser posible diagnosticar a personas que portan el gen anormal.

Unos pocos centros médicos ofrecen pruebas para diagnosticar esta enfermedad en un bebé que aún está en el útero.

Nombres alternativos

Deficiencia de esfingomielinasa

Referencias

Krasnewich DM, Sidransky E. The lysosomal storage diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 215.

McGovern MM, Desnick RJ. Lipidoses (Lysosomal Storage Diseases). In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap80.4.

NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009;98:152-165.

Actualizado: 12/7/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 56. Enfermedad de Hallervorden-Spatz

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es un trastorno del movimiento que se transmite de padres a hijos (hereditario).

Causas

La enfermedad de Hallervorden-Spatz generalmente comienza en la infancia.

La mayoría de los casos de esta enfermedad se deben a un defecto en un gen que produce una proteína llamada pantotenato cinasa 2.

Los pacientes con este defecto genético presentan una acumulación de hierro en partes del cerebro.

Síntomas

- Demencia
- Contracciones musculares involuntarias (disonía)
- Problemas de movimiento
- Rigidez muscular
- Crisis epilépticas
- Espasticidad
- Temblor
- Cambios en la visión
- Debilidad

- Movimientos contorsionados

Pruebas y exámenes

El médico o el personal de enfermería lo examinarán y le harán preguntas acerca de los síntomas y la historia clínica.

El examen puede mostrar:

- Posturas y movimientos anormales
- Rigidez muscular
- Temblores
- Debilidad

Con las pruebas genéticas, se puede buscar el gen defectuoso causante de la enfermedad. Sin embargo, este examen aún no está ampliamente disponible y sólo se encuentra en ciertos laboratorios de investigación.

Exámenes como la resonancia magnética pueden ayudar a descartar otras enfermedades y trastornos del movimiento.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para la enfermedad de Hallervorden-Spatz. El tratamiento se enfoca en el control de los síntomas.

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad de Hallervorden-Spatz empeora y causa daño a los nervios con el tiempo. Esta enfermedad conduce a una falta de movimiento y a menudo a la muerte a comienzos de la edad adulta.

Posibles complicaciones

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de los sínto-

mas pueden causar complicaciones. Ser incapaz de moverse a raíz de la enfermedad puede llevar a:

- Coágulos sanguíneos
- Infecciones respiratorias
- Ruptura de la piel

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si su hijo desarrolla:

- Aumento de la rigidez en brazos y piernas
- Aumento de los problemas en la escuela
- Movimientos inusuales

Prevención

Se recomienda asesoría genética para las familias afectadas por esta enfermedad. No se conoce ninguna forma de prevenirla.

Nombres alternativos

Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa

Referencias

Lang AE. Other movement disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 428.

Actualizado: 8/28/2012

ARTICULO 57. Enfermedad granulomatosa crónica

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es un trastorno hereditario en el cual células del sistema inmunitario llamadas fagocitos no funcionan apropiadamente, lo cual lleva a que se presente una infección continua y grave.

Causas

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un trastorno genético en el cual ciertas células del sistema inmunitario no son capaces de destruir algunos tipos de bacterias y hongos. El trastorno lleva a que se presenten infecciones prolongadas (crónicas) y repetitivas (recurrentes). Esta enfermedad a menudo se descubre muy a comienzos de la niñez y se pueden diagnosticar formas más leves de la enfermedad durante los años de adolescencia e incluso en la vida adulta.

El impétigo, los abscesos y furúnculos cutáneos, al igual que los abscesos perianales y rectales son comunes en personas con este trastorno. La neumonía recurrente y causada por bacterias que no son típicas de la mayoría de las neumonías es un problema significativo. Es común que se presente la inflamación crónica de los ganglios linfáticos del cuello con formación de abscesos.

Los factores de riesgo que predisponen a padecer esta enfermedad incluyen antecedentes familiares de infecciones crónicas o recurrentes.

Aproximadamente la mitad de los casos de la enfermedad granulomatosa crónica se transmiten de padres a hijos como un rasgo recesivo ligado al sexo. Esto significa que los niños tienen mayor probabilidad de heredar el trastorno que las niñas. Los hombres tienen un cromo-

soma X y un cromosoma Y, mientras que las mujeres tienen dos cromosomas X. El cromosoma X porta el gen defectuoso. De esta manera, si una niña tiene un cromosoma X con el gen defectuoso, el otro cromosoma X puede tener un gen funcional para compensar. Una niña tiene que heredar el gen defectuoso de ambos padres para presentar la enfermedad.

Síntomas

- Infecciones en los huesos
- Infecciones cutáneas frecuentes o difíciles de curar como:
 - o abscesos
 - o infección crónica dentro de la nariz
 - o furúnculos
 - o eccema impetiginizado (eccema complicado por una infección)
 - o impétigo
 - o abscesos perianales (abscesos alrededor del ano)
- Infecciones en las articulaciones
- Diarrea persistente
- Neumonía
 - o que ocurre frecuentemente
 - o difícil de curar
- Inflamación de los ganglios linfáticos en el cuello que se desarrolla de manera temprana en la vida, permanecen inflamados u ocurren con frecuencia. Los ganglios linfáticos pueden formar abscesos que requieren drenaje quirúrgico.

Pruebas y exámenes

El médico o el personal de enfermería lo examinarán. Esto puede mostrar:

- Hinchazón del hígado (hepatomegalia)
- Hinchazón del bazo (esplenomegalia)
- Inflamación de ganglios linfáticos

Puede haber signos de infección ósea (osteomielitis) que algunas veces afecta a múltiples huesos.

Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Gammagrafía del hueso
- Radiografía de tórax
- Conteo sanguíneo completo (CSC)
- Pruebas de citometría de flujo para ayudar a confirmar la enfermedad
- Examen con nitroazul de tetrazolio (NBT) para ayudar a confirmar la enfermedad y detectar si la madre es portadora
- Biopsia de tejido

Tratamiento

Los antibióticos se usan para tratar la enfermedad y también se pueden emplear para prevenir infecciones. El interferón-gamma también puede ayudar a reducir el número de infecciones graves. La cirugía puede ser necesaria para tratar algunos abscesos.

La única cura para la enfermedad granulomatosa crónica es un trasplante de médula ósea o células madre.

Expectativas (pronóstico)

El tratamiento prolongado con antibióticos puede ayudar a reducir las infecciones, pero la muerte prematura suele ser el resultado típico de

las infecciones pulmonares repetitivas.

Posibles complicaciones

- Daño al hueso
- Neumonía crónica
- Daño pulmonar
- Daño a la piel

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si usted o su hijo padecen esta afección y sospecha la presencia de neumonía u otra infección.

Coméntele igualmente al médico si una infección pulmonar o cutánea u otra infección no responde al tratamiento.

Prevención

Se le recomienda la asesoría genética si está planeando tener hijos y tiene antecedentes familiares de esta enfermedad. Los avances en la detección genética y el creciente uso de la muestra de vellosidades coriónicas han hecho posible el reconocimiento temprano de esta enfermedad; sin embargo, aún no es una práctica generalizada ni completamente aceptada. Hay disponibilidad de exámenes para identificar si usted es portadora de la enfermedad.

Nombres alternativos

EGC; Granulomatosis mortal de la infancia; Enfermedad granulomatosa crónica de la infancia; Granulomatosis séptica progresiva

Referencias

Boxer LA, Newburger PE. Disorders of phagocyte function. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 124.

Glogauer M. Disorders of phagocyte function. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 172.

Actualizado: 10/6/2012

Versión en inglés revisada por: David C. Dugdale, III, MD, Professor of Medicine, Division of General Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine. Jatin M. Vyas, MD, PhD, Assistant Professor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Division of Infectious Disease, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital. Also reviewed by David Zieve, MD, MHA, Medical Director, A.D.A.M. Health Solutions, Ebix, Inc.

Traducción y localización realizada por: DrTango, Inc.

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 58 . Enfermedad de Osgood-Schlatter

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una hinchazón dolorosa de la protuberancia en la parte superior de la tibia, exactamente debajo de la rodilla. Esta protuberancia se denomina espina tibial anterior.

Causas

Se cree que esta enfermedad es causada por lesiones pequeñas debido a la sobrecarga repetitiva antes de que el área haya finalizado su crecimiento.

El cuádriceps es un músculo grande y fuerte en la porción frontal de la parte superior de la pierna. Cuando se contrae, endereza la rodilla. Este músculo es importante para correr, saltar y trepar.

Cuando el cuádriceps se utiliza mucho en las actividades deportivas durante una racha de crecimiento del niño, esta área resulta irritada o hinchada y causa dolor.

Es común en adolescentes que juegan fútbol, básquetbol y voleibol, al igual que aquéllos que participan en gimnasia. Esta enfermedad afecta más a menudo a los chicos que a las chicas.

Síntomas

El principal síntoma es una hinchazón dolorosa sobre una protuberancia en el hueso de la pierna inferior (tibia). Los síntomas ocurren en una o ambas piernas.

Usted puede presentar dolor de pierna o dolor de rodilla, que empeora al correr, saltar y subir escaleras.

El área es sensible a la presión y la hinchazón fluctúa de leve a muy intensa.

Pruebas y exámenes

El médico puede hacer un diagnóstico de este problema llevando a cabo un examen físico.

Una radiografía de hueso puede ser normal o puede mostrar inflamación o daño a la espina tibial, una protuberancia ósea por debajo de la rodilla. Las radiografías se usan muy poco, a menos que el médico quiera descartar otras causas del dolor.

Tratamiento

La enfermedad de Osgood-Schlatter casi siempre desaparecerá de manera espontánea una vez que el niño deje de crecer.

Los tratamientos abarcan:

- Descanso y disminución de la actividad cuando el niño tenga síntomas.
- Aplicación de hielo sobre el área adolorida de dos a cuatro veces al día y después de actividades.
- Ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroides (AINES) o paracetamol (Tylenol).

En muchos casos, la afección mejorará utilizando estos métodos.

A los adolescentes se les debe permitir participar en deportes si la actividad no causa demasiada molestia. Sin embargo, los síntomas mejorarán más rápido si la actividad se mantiene al mínimo. Algunas veces, un niño necesitará tomar un descanso de la mayoría o de todos los deportes por dos o más meses.

En los casos raros en los cuales los síntomas no desaparecen, se puede utilizar una férula o yeso o un dispositivo ortopédico para apoyar la pierna hasta que sane, lo cual toma normalmente de 6 a 8 semanas. Igualmente, se pueden usar muletas para caminar con el fin de aliviar el peso sobre la pierna adolorida.

ARTICULO 59. Enfermedad de Legg-Calve-Perthes

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Se presenta cuando la cabeza femoral en la cadera no recibe suficiente sangre, lo que causa la muerte del hueso.

Causas

La enfermedad de Legg-Calve-Perthes generalmente ocurre en varones de 4 a 10 años de edad. Hay muchas teorías con relación a la causa de esta enfermedad, pero realmente se sabe poco.

Sin suficiente suministro de sangre al área, el hueso muere. La cabeza femoral colapsa y se vuelve plana. Generalmente, sólo una de las caderas está afectada, aunque puede ocurrir en ambos lados.

El suministro de sangre retorna en varios meses, lo que produce osteocitos nuevos. Las células nuevas gradualmente reemplazan el hueso muerto en un período de 2 a 3 años.

Síntomas

El primer síntoma es a menudo la cojera, normalmente indolora. Algunas veces, puede haber dolor leve que aparece y desaparece.

Otros síntomas pueden abarcar:

- Rigidez de la cadera que restringe sus movimientos
- Dolor de rodilla
- Rango de movimiento limitado
- Dolor en el muslo o en la ingle que no desaparece
- Acortamiento de la pierna o piernas de largo diferente
- Pérdida de músculo en la parte superior del muslo

Pruebas y exámenes

Durante un examen físico, el médico buscará pérdida del movimiento de la cadera y cojera característica. Una radiografía de la cadera o una radiografía de la pelvis pueden mostrar signos de enfermedad de Legg-Calve-Perthes. Se puede necesitar una resonancia magnética.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener la cabeza femoral dentro del acetábulo. El médico puede denominarle "contención". La razón para hacer esto es constatar que la cadera tenga un buen rango de movimiento.

El plan de tratamiento puede incluir:

- Un corto período de reposo en cama para aliviar el dolor intenso.
- Limitar la cantidad de peso que se coloca en la pierna mediante la restricción de actividades como correr.
- Fisioterapia para ayudar a mantener los músculos de la pierna y la cadera fuertes.
- Tomar medicamento antiinflamatorio, como ibuprofeno, para aliviar la rigidez en la articulación de la cadera.
- Usar una férula o un dispositivo ortopédico para ayudar con la contención.
- Usar muletas o un caminador.

La cirugía puede ser necesaria si otros tratamientos fallan. La operación va desde un alargamiento de un músculo de la ingle hasta una cirugía mayor de la cadera para reformar la pelvis, llamada osteotomía. El tipo exacto de cirugía depende de la gravedad del problema y de la forma de la cabeza de la articulación de la cadera.

Es importante que el niño se haga un control regular con el médico y un especialista en ortopedia.

Expectativas (pronóstico)

El pronóstico depende de la edad del niño y de la gravedad de la enfermedad.

Los niños menores de 6 años que reciben tratamiento tienen más probabilidades de terminar con una articulación de la cadera normal. Los niños mayores de 6 años tienen mayores probabilidades de terminar con una articulación de la cadera deformada, a pesar del tratamiento, y pueden padecer artritis más adelante.

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita con el médico si un hijo presenta cualquier síntoma de este trastorno.

Nombres alternativos

Osteocondritis deformante juvenil; Enfermedad de Perthes

Referencias

Canale ST. Osteochondrosis or epiphysitis and other miscellaneous affections. In: Canale ST, Beaty JH, eds. Campbell's Operative Orthopaedics. Philadelphia, Pa: Elsevier Mosby; 2012:chap 32.

Sankar WN, Horn BD, Wells L, Dormans JP. Legg-Calve-Perthes disease. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al., eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 670.3.

Actualizado: 8/22/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 60 Enfermedad de Glanzmann

Es un raro trastorno de las plaquetas de la sangre que ocasiona hemorragias nasales y formación de hematomas con facilidad.

Causas

La enfermedad de Glanzmann es causada por la falta de una proteína que normalmente está en la superficie de las plaquetas, la cual es necesaria para que ellas se aglutinen o agrupen normalmente.

La afección es congénita, lo cual significa que está presente desde el nacimiento. Hay varias anomalías genéticas que pueden causar la enfermedad.

Síntomas

- Sangrado durante y después de la cirugía.
- Encías sangrantes.
- Formación de hematomas con facilidad.
- Períodos menstruales abundantes.
- Hemorragias nasales (epistaxis).
- Sangrado prolongado con lesiones pequeñas.

Pruebas y exámenes

Los siguientes exámenes se pueden utilizar para diagnosticar esta afección:

- Conteo sanguíneo completo (CSC).
- Tiempo de sangría.
- Pruebas de agregación plaquetaria.

- Tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) .

Otros exámenes pueden ser necesarios, entre ellos la evaluación de parientes.

Tratamiento

No hay ningún tratamiento específico para este trastorno. Se pueden hacer transfusiones de plaquetas para pacientes que estén presentando sangrado severo.

Pronóstico

La trombastenia de Glanzmann es una afección de por vida para la cual no existe ninguna cura. Los pacientes deben tomar precauciones para evitar el sangrado.

Cualquiera con un trastorno hemorrágico debe abstenerse de tomar ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroides (AINES), tales como ibuprofeno y naproxeno, debido a que estos fármacos pueden prolongar los tiempos de sangría e impedir que las plaquetas se activen y se agrupen.

Posibles complicaciones

- Sangrado intenso.
- Anemia ferropénica en mujeres menstruantes.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- Tiene sangrado o hematomas de causa desconocida.
- El sangrado no se detiene después de los tratamientos habituales.

Prevención

Un examen de sangre puede detectar el gen responsable de la afección.

La asesoría genética puede ser útil para las parejas con antecedentes familiares de trastornos plaquetarios que estén planeando tener hijos en el futuro.

Nombres alternativos

Trombastenia

Referencias

Macartney CA, Paredes N, Chan AKC. Disorders of Coagulation in the Neonate. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012:chap 152.

Nichols WL. Von Willebrand Disease and Hemorrhagic Abnormalities of Platelet and Vascular Function. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 176.

Actualizado: 3/3/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 61. Síndrome de Chediak-Higashi

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una rara enfermedad hereditaria de los sistemas inmunitario y nervioso que involucra una coloración pálida del cabello, los ojos y la piel.

Causas

El síndrome de Chediak-Higashi se transmite de padres a hijos (hereditario). Es una enfermedad autosómica recesiva. Esto significa que ambos padres son portadores de una copia defectuosa del gen y cada uno tiene que transmitirle el gen defectuoso al niño para que muestre síntomas de la enfermedad.

Se han encontrado defectos en el gen CHS1 (también llamado LYST). El principal defecto en esta enfermedad se encuentra en ciertas sustancias normalmente presentes en las células de la piel y ciertos glóbulos blancos.

Síntomas

Los niños con esta afección pueden presentar:

- Cabello plateado y ojos de color claro (albinismo)
- Aumento de las infecciones en los pulmones, la piel y las membranas mucosas
- Movimientos espasmódicos del ojo (nistagmo)

La infección de niños afectados con ciertos virus, como el virus de Epstein-Barr (VEB), pueden causar una enfermedad mortal que se parece al cáncer sanguíneo linfoma.

Otros síntomas pueden abarcar:

- Disminución en la visión

Discapacidad intelectual

- Debilidad muscular
- Problemas nerviosos en las extremidades (neuropatía periférica)
- Sangrados nasales o propensión a la formación de hematomas
- Entumecimiento
- Temblor
- Convulsiones
- Sensibilidad a la luz brillante (fotofobia)
- Marcha inestable (ataxia)

Pruebas y exámenes

El médico llevará a cabo un examen físico que puede mostrar signos de inflamación del bazo y el hígado o ictericia.

Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Hemograma completo, incluyendo conteo de glóbulos blancos
- Conteo de plaquetas en la sangre
- Frotis de sangre y hemocultivo
- Resonancia magnética o tomografía computarizada del cerebro
- EEG
- EMG
- Pruebas de conducción nerviosa

Tratamiento

No hay un tratamiento específico para el síndrome de Chediak-Higashi, aunque los trasplantes de médula ósea parecen haber tenido éxito en algunos pacientes, especialmente cuando se llevan a cabo en las etapas iniciales de la enfermedad.

Los antibióticos se utilizan para tratar las infecciones. Los medicamentos antivirales, como el aciclovir y los medicamentos quimioterapéuticos, con frecuencia se utilizan en la fase acelerada de la enfermedad. Es posible que se requiera cirugía para drenar los abscesos en algunos casos.

Grupos de apoyo

Chediak-Higashi Syndrome Association: www.chediak-higashi.org.

Expectativas (pronóstico)

La muerte suele ocurrir en los primeros 10 años de vida, debido a las infecciones crónicas o a la enfermedad acelerada que ocasiona un padecimiento similar al linfoma. Sin embargo, algunos niños afectados han sobrevivido por más tiempo.

Posibles complicaciones

- Infecciones frecuentes especialmente con el virus Epstein-Barr
- Cáncer similar al linfoma
- Muerte prematura

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene antecedentes familiares de este trastorno y está planeando tener hijos.

Solicite una cita médica si su hijo muestra síntomas del síndrome de Chediak-Higashi.

Prevención

Se recomienda la asesoría genética antes de quedar en embarazo si tiene antecedentes familiares del síndrome Chediak-Higashi.

Referencias

Introne WJ, Westbroek W, Golas GA, et al. Chediak-Higashi Syndrome. 2009 Mar 3 [Updated 2012 Feb 16]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.

Actualizado: 9/8/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 62. Enfermedad de Lyme

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una infección bacteriana que se disemina a través de la picadura de uno de varios tipos de garrapatas.

Causas

La enfermedad de Lyme es causada por la bacteria llamada *Borrelia burgdoferi* (B. burgdoferi). Las garrapatas de patas negras y otras especies de garrapatas pueden portar estas bacterias. Las garrapatas las adquieren cuando pican ratones o venados infectados con dicha bacteria. Usted puede contraer la enfermedad si lo pica una garrapata infectada.

La enfermedad de Lyme se reportó por primera vez en los Estados Unidos en 1977, en el pueblo llamado Old Lyme, en Connecticut. La misma enfermedad ocurre en muchas partes de Europa y Asia. En los Estados Unidos, la mayoría de las infecciones por enfermedad de Lyme ocurren en las siguientes áreas:

- Estados del noreste, desde Virginia hasta Maine.
- Estados del centro norte, principalmente Wisconsin y Minnesota.
- Costa oeste, principalmente en el noroeste.

Existen tres etapas de la enfermedad de Lyme:

- Etapa 1, llamada enfermedad de Lyme temprana y localizada. La infección aún no se ha propagado por todo el cuerpo.
- Etapa 2, llamada enfermedad de Lyme de diseminación temprana. La bacteria ha comenzado a propagarse por todo el cuerpo.

La bacteria se ha diseminado por todo el cuerpo.

Entre los factores de riesgo de contraer la enfermedad de Lyme están:

- Realizar actividades al aire libre que incrementen la exposición a las garrapatas (por ejemplo, jardinería, cacería o excursionismo) en un área en donde se sabe que se presenta la enfermedad de Lyme.
- Tener una mascota que pueda llevar garrapatas a la casa.
- Caminar en pastizales altos.

Datos importantes acerca de las picaduras de garrapatas y la enfermedad de Lyme:

- En la mayoría de los casos en los Estados Unidos, una garrapata tiene que permanecer adherida a su cuerpo durante 24 a 36 horas para transmitir la bacteria a su sangre. Las garrapatas que causan la enfermedad de Lyme en Europa transmiten la bacteria mucho más rápidamente, al cabo de 24 horas.
- Las garrapatas de patas negras pueden ser tan pequeñas que es casi imposibles verlas. Muchas personas con la enfermedad de Lyme nunca ni siquiera ven ni sienten una garrapata en el cuerpo.
- La mayoría de las personas que son picadas por una garrapata no contraen la enfermedad de Lyme.

Síntomas

Los síntomas de la enfermedad de Lyme temprana y localizada (etapa 1) comienzan días o semanas después de la infección. Son similares a la gripe y pueden abarcar:

- Escalofríos
- Fiebre

- Indisposición general
- Dolor de cabeza
- Dolor articular
- Dolores musculares
- Rigidez en el cuello

Se puede presentar una erupción en "forma de escarapela", una mancha roja y plana o ligeramente elevada en el sitio de la picadura de la garrapata, a menudo con un área clara en el centro. Esta lesión puede ser bastante grande y expandirse en tamaño. Esta erupción se denomina eritema migratorio. Sin tratamiento, puede durar 4 semanas o más.

Los síntomas pueden aparecer y desaparecer. Sin tratamiento, la enfermedad de Lyme puede diseminarse al cerebro, el corazón y las articulaciones.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme de diseminación temprana (etapa 2) pueden ocurrir de semanas a meses después de la picadura de la garrapata y pueden abarcar:

- Entumecimiento o dolor en el área del nervio.
- Parálisis o debilidad en los músculos de la cara.
- Problemas del corazón, tales como latidos (palpitaciones) irregulares, dolor torácico o dificultad para respirar.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme de diseminación tardía (etapa 3) pueden ocurrir meses o años después de la infección. Los síntomas más comunes son el dolor muscular y articular. Otros síntomas pueden abarcar:

- Movimiento muscular anormal
- Hinchazón articular

- Debilidad muscular
- Entumecimiento y hormigueo
- Problemas del habla
- Problemas de pensamiento (cognitivos)

Pruebas y exámenes

Se puede hacer un examen de sangre para verificar la presencia de anticuerpos contra la bacteria que causa la enfermedad de Lyme. El que se utiliza con mayor frecuencia es el ELISA para la enfermedad de Lyme, cuyos resultados se confirman mediante una inmunotransferencia (Western blot). Sin embargo, tenga en cuenta que en las etapas iniciales de la infección, los exámenes de sangre pueden ser normales.

En áreas donde la enfermedad de Lyme es más común, el médico puede diagnosticar la enfermedad de diseminación temprana (etapa 1) sin hacer ningún examen de laboratorio.

Se pueden hacer otros exámenes cuando la infección se ha propagado, entre ellos:

- Electrocardiografía
- Ecocardiografía para examinar el corazón
- Resonancia magnética del cerebro
- Punción raquídea (punción lumbar para examinar el líquido cefalorraquídeo)

Tratamiento

Las personas que hayan sido picadas por una garrapata deben ser vigiladas cuidadosamente durante al menos 30 días para ver si se presenta una erupción o síntomas.

Se puede administrar una dosis única del antibiótico doxiciclina a al-

quien poco después de haber sido picado por una garrapata, si todas estas condiciones son verdaderas:

- La persona tiene una garrapata adherida al cuerpo que puede portar la enfermedad de Lyme. Esto generalmente quiere decir que una enfermera o un médico han examinado e identificado a la garrapata.
- Se cree que la garrapata ha estado adherida a la persona durante por lo menos 36 horas.
- La persona puede empezar a tomar el antibiótico dentro de las 72 horas después de haber eliminado la garrapata.
- La persona tiene más de 8 años y no está en embarazo ni amamantando.

Se utiliza un ciclo de antibióticos de 10 días a 4 semanas para tratar a personas a quienes se les haya diagnosticado la enfermedad de Lyme, según la opción de fármacos:

- La selección del antibiótico depende de la etapa de la enfermedad y de sus síntomas.
- Las opciones comunes abarcan doxiciclina, amoxicilina, azitromicina, cefuroxima y ceftriaxona.

Los analgésicos, como el ibuprofeno, se recetan algunas veces para la rigidez articular.

Expectativas (pronóstico)

Si se diagnostica en sus primeras etapas, la enfermedad de Lyme se puede curar con antibióticos. Sin tratamiento, pueden presentarse complicaciones que comprometan las articulaciones, el corazón y el sistema nervioso. Sin embargo, estos síntomas aún son tratables y curables.

En raras ocasiones, una persona continuará teniendo síntomas que pueden interferir con la vida diaria después de haber recibido tratamiento con antibióticos. Esto también se conoce como el síndrome posterior a la enfermedad de Lyme. La causa de este síndrome se desconoce.

Es posible que los síntomas que ocurren después de la suspensión de los antibióticos no sean signos de una infección activa y es posible que no respondan al tratamiento con dichos antibióticos.

Posibles complicaciones

La enfermedad de Lyme en etapa 3 o de diseminación tardía puede causar inflamación articular prolongada (artritis de Lyme) y problemas del ritmo cardíaco. Los problemas del sistema nervioso y del cerebro también son posibles y pueden abarcar:

- Disminución de la concentración
- Trastornos de memoria
- Daño a nervios
- Entumecimiento
- Dolor
- Parálisis de los músculos faciales
- Trastornos del sueño
- Problemas de visión

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- Presenta una erupción grande, roja y en expansión que puede lucir como una diana.
- Lo ha picado una garrapata y presenta debilidad, entumecimiento, hormigueo o problemas cardíacos.

- Tiene síntomas de la enfermedad de Lyme, en especial si usted puede haber estado expuesto a las garrapatas.

Prevención

Tome precauciones para evitar las picaduras de garrapatas. Tenga mucho cuidado durante los meses más cálidos. Cuando sea posible, evite caminar o hacer excursiones en los bosques y áreas con pastizales altos.

Si usted camina o hace excursiones en estas áreas, tome medidas para prevenir las picaduras de las garrapatas:

- Use ropa de color claro de manera que si las garrapatas se le pegan, usted pueda detectarlas y retirarlas.
- Use ropa de manga larga y pantalones largos con la parte inferior metida en los calcetines.
- Rocíe aerosol en la piel expuesta y la ropa con repelente de insectos, como DEET o permetrina.
- Después de regresar a casa, quítese la ropa e inspeccione minuciosamente todas las superficies de piel, incluso el cuero cabelludo. Dúchese tan pronto como sea posible para eliminar cualquier garrapata que no haya visto.

Si se le pegó una garrapata, siga estos pasos para retirarla:

- Sujete la garrapata cerca de su cabeza o la boca con pinzas. No use los dedos desnudos. Si es necesario, use una toalla de papel o una servilleta.
- Hale hacia afuera con un movimiento lento y constante. Evite apretar o destripar la garrapata. Tenga cuidado de no dejar la cabeza incrustada en la piel.
- Limpie muy bien el área con agua y jabón. También lávese las

manos cuidadosamente.

- Guarde la garrapata en un frasco.
- Observe con cuidado durante las siguientes una o dos semanas en busca de signos de la enfermedad de Lyme.
- Si no puede retirar todas las partes de la garrapata, busque ayuda médica. Lleve la garrapata en el frasco a la cita con el médico.

Nombres alternativos

Borreliosis; Síndrome de Bannwarth

Referencias

Bhate C. Lyme disease: part II. Management and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:639-653.

Centers for Disease Control. Lyme disease. Page last updated November 15, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/lyme>. Accessed February 25, 2014.

Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007;69:91-102.

Steere AC. *Borrelia burgdorferi* (lyme disease, lyme borreliosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:chap 242.

Wright WF. Diagnosis and management of Lyme disease. *Am Fam Physician*. 2012;85:1086-1093.

Actualizado: 2/3/2014

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 63. Enfermedad de Chagas

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una enfermedad que se transmite por medio de insectos y es común en Centro y Suramérica.

Causas

La enfermedad o mal de Chagas es provocada por el Tripanosoma cruzi, un parásito emparentado con el tripanosoma africano que causa la tripanosomosis africana o enfermedad del sueño. La enfermedad es propagada por la picadura de los reduvidos o chupasangre y es uno de los mayores problemas de salubridad en América del Sur. Debido a la inmigración, la enfermedad también afecta a personas en los Estados Unidos.

Los factores de riesgo para la enfermedad de Chagas abarcan:

- Vivir en una choza donde los reduvidos habitan en las paredes.
- Vivir en Centro y Suramérica.
- La pobreza.
- Recibir una transfusión sanguínea de una persona que porta el parásito, aunque no tenga la enfermedad de Chagas activa.

Síntomas

La enfermedad de Chagas tiene dos fases: la aguda y la crónica. La primera puede presentarse sin síntomas o con síntomas muy leves. Los síntomas pueden ser:

- Fiebre
- Sensación de indisposición general (malestar general)
- Hinchazón de un ojo si la picadura está cerca de éste
- Área inflamada y enrojecida en el sitio de la picadura del insecto

to

Después de la fase aguda, la enfermedad entra en remisión y no se presenta ningún otro síntoma durante muchos años. Cuando los síntomas finalmente se presentan, pueden incluir:

- Estreñimiento
- Problemas digestivos
- Insuficiencia cardíaca
- Dolor abdominal
- Palpitaciones
- Dificultades para deglutir

Pruebas y exámenes

El examen físico puede confirmar los síntomas. Los signos pueden ser:

- Miocardiopatía
- Hepatomegalia y esplenomegalia
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Latido cardíaco irregular (arritmia)
- Latido cardíaco rápido (taquicardia)

Los exámenes pueden abarcar:

- Hemocultivo para buscar signos de infección
- Radiografía del tórax
- Ecocardiografía
- Electrocardiograma (ECG)
- Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) para buscar signos

de infección

- Frotis de sangre periférica para buscar signos de infección

Tratamiento

Se debe tratar la fase aguda y la enfermedad de Chagas reactivada. Asimismo, se debe tratar a los niños nacidos con la infección.

El tratamiento de la fase crónica generalmente se recomienda para los niños y la mayoría de los adultos. Los pacientes adultos deben decidir con su médico si se trata la enfermedad de Chagas crónica.

Se usan dos fármacos para tratar esta infección: benznidazol y nifurtimox.

Ambos fármacos tienen a menudo efectos secundarios, los cuales pueden empeorar en las personas mayores.

Los efectos secundarios pueden abarcar:

- Dolores de cabeza y vértigo
- Inapetencia y pérdida de peso
- Neuropatía
- Problemas para dormir
- Erupciones cutáneas

Expectativas (pronóstico)

Alrededor del 30% de las personas infectadas que no reciben tratamiento desarrollarán enfermedad de Chagas sintomática o crónica. Pueden pasar más de 20 años desde el momento de la infección original para que se presenten problemas cardíacos o digestivos.

Los ritmos cardíacos anormales (arritmias, taquicardia ventricular) puede causar la muerte súbita. Una vez que se desarrolla la insuficiencia cardíaca, la muerte generalmente ocurre al cabo de algunos años.

Posibles complicaciones

- Miocardiopatía
- Agrandamiento del colon (megacolon)
- Agrandamiento del esófago (megaesófago) con dificultad para deglutir
- Cardiopatía
- Insuficiencia cardíaca
- Desnutrición

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita con el médico si cree que puede tener la enfermedad de Chagas.

Prevención

El control de los insectos con insecticidas y las viviendas que tengan menos probabilidad de tener altas poblaciones de insectos ayudarán a controlar la propagación de la enfermedad.

Los bancos de sangre en Centro y Suramérica examinan a los donantes para verificar una exposición al parásito y se descarta la sangre si el donante resulta positivo. La mayoría de los bancos de sangre en los Estados Unidos comenzaron a practicar pruebas de detección para la enfermedad de Chagas en 2007.

Nombres alternativos

Tripanosomiasis americana

Referencias

Kirchhoff LV. Trypanosoma species (American trypanosomiasis, Chagas' disease): Biology of trypanosomes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:chap 277.

Kirchhoff LV. Chagas' disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 355.

Actualizado: 10/6/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 64. Kuru

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una neuropatía que empeora lentamente y se debe a una proteína infecciosa (prión) que se encuentra en el tejido cerebral humano contaminado.

Causas

El kuru es una enfermedad muy rara y es causada por una proteína infecciosa (prión) que se encuentra en el tejido cerebral humano contaminado.

El kuru se encuentra entre personas de Nueva Guinea, quienes practicaban una forma de canibalismo en la cual se comían los cerebros de las personas muertas como parte del ritual funerario. Esta práctica cesó en 1960, pero se reportaron varios casos de kuru durante muchos años después de esto, debido a que la enfermedad tiene un largo período de incubación.

El kuru produce cambios en el sistema nervioso y el cerebro parecidos a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Enfermedades similares aparecen en las vacas como la encefalopatía espongiforme bovina, también llamada la enfermedad de las vacas locas.

El principal factor de riesgo para el desarrollo del kuru es el consumo de tejido cerebral humano, el cual puede contener partículas infecciosas.

Síntomas

Los síntomas del kuru abarcan:

- Dolor en brazos y piernas
- Problemas de coordinación, que finalmente se vuelven graves
- Dificultad para caminar (ataxia cerebelar)
- Dolor de cabeza
- Dificultad para deglutir
- Temblores y espasmos musculares (mioclono)

La dificultad para deglutir y la incapacidad para alimentarse, lo cual puede llevar a que se presente desnutrición o inanición.

El tiempo promedio desde la exposición hasta los síntomas (período de incubación) es de 10 a 13 años, pero se ha informado de períodos de incubación de 50 años o incluso más.

Pruebas y exámenes

Un examen neurológico puede mostrar cambios en la coordinación y en la capacidad de caminar.

Tratamiento

No existe un tratamiento conocido para el kuru.

Expectativas (pronóstico)

La muerte generalmente ocurre dentro del primer año después del

primer signo de síntomas.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si tiene problemas para caminar, deglutir o en la coordinación. El kuru es extremadamente infrecuente. El médico descartará otras enfermedades neurológicas.

Referencias

Bosque PJ. Prion diseases. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011: chap 424.

Bosque PJ, Tyler KL. Prions and prion diseases of the central nervous system (transmissible neurodegenerative diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolan R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill-Livingstone; 2009:chap 178.

Actualizado: 11/10/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 65 Enfermedad de Tay-Sachs

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una enfermedad potencialmente mortal del sistema nervioso que se transmite de padres a hijos.

Causas

La enfermedad de Tay-Sachs ocurre cuando el cuerpo carece de hexosaminidasa A, una proteína que ayuda a descomponer un químico que se encuentra en el tejido nervioso, llamado gangliósidos. Sin esta proteína, los gangliósidos, en particular los gangliósidos GM2, se acumulan en las células, especialmente las neuronas en el cerebro.

La enfermedad de Tay-Sachs es causada por un gen defectuoso en el cromosoma 15. Cuando ambos padres portan el gen defectuoso para esta enfermedad, el hijo tiene un 25% de probabilidades de desarrollarla. El niño tiene que recibir dos copias del gen defectuoso, una de cada uno de los padres, para resultar enfermo. Si sólo uno de los padres le transmite dicho gen defectuoso, el niño se denomina portador y no se enfermará, pero tendrá el potencial de transmitirle la enfermedad a sus hijos.

Cualquier persona puede ser portadora de la enfermedad de Tay-Sachs, pero la enfermedad es más común entre la población judía asquenazí. Aproximadamente 1 de cada 27 miembros de esta población porta el gen para esta enfermedad.

La enfermedad de Tay-Sachs ha sido clasificada en sus formas infantil, Juvenil y adulta, dependiendo de los síntomas y cuándo aparecen por primera vez. La mayoría de las personas con la enfermedad presentan la forma infantil, en la cual el daño neurológico gene-

ralmente comienza mientras el bebé aún está dentro del útero y los síntomas por lo general aparecen cuando el niño tiene de 3 a 6 meses de edad. La enfermedad tiende a empeorar muy rápidamente y el niño por lo general muere a la edad de 4 ó 5 años.

La enfermedad de Tay-Sachs de comienzo tardío, que afecta a los adultos, es muy poco común.

Síntomas

- Sordera
- Disminución en el contacto visual, ceguera
- Disminución del tono muscular (pérdida de la fuerza muscular)
- Retraso en el desarrollo de habilidades mentales y sociales
- Demencia
- Aumento del reflejo de sobresalto
- Irritabilidad
- Apatía o desgano
- Pérdida de las destrezas motrices
- Parálisis o pérdida de la función muscular
- Crisis epiléptica
- Crecimiento lento

Pruebas y exámenes

El médico o el personal de enfermería examinarán al bebé y harán preguntas acerca de los antecedentes familiares. Los exámenes que se pueden hacer abarcan:

- Examen de enzimas en la sangre o tejido corporal para verificar los niveles de hexosaminidasa.

- Examen ocular (revela un punto color rojo cereza en la mácula).

Tratamiento

No existe tratamiento para esta enfermedad en sí, sólo formas para hacer la vida del paciente más cómoda.

Grupos de apoyo

El estrés causado por la enfermedad a menudo puede aliviarse con la vinculación del paciente a grupos de apoyo, en los que los integrantes comparten experiencias y problemas comunes. Ver grupos de apoyo para la enfermedad de Tay-Sachs.

Expectativas (pronóstico)

Los niños con esta enfermedad tienen síntomas que empeoran con el tiempo y generalmente mueren hacia la edad de 4 ó 5 años.

Posibles complicaciones

Los síntomas aparecen durante los primeros 3 a 10 meses de vida y progresan hasta presentarse espasticidad, convulsiones y pérdida de todos los movimientos voluntarios.

Cuándo contactar a un profesional médico

Acuda a la sala de urgencias o llame al número local de emergencias (como el 911 en los Estados Unidos) si su hijo tiene una convulsión de origen desconocido, si la convulsión es diferente de otras convulsiones anteriores, si el niño tiene dificultad respiratoria o si la convulsión dura más de 2 ó 3 minutos.

Solicite una cita con el médico si su hijo sufre una convulsión de menos de 2 ó 3 minutos o presenta otros cambios de comportamiento notorios.

Prevención

No hay manera conocida de evitar esta enfermedad. Las pruebas genéticas pueden detectar si usted es un portador del gen para este trastorno. Si usted o su pareja pertenecen a una población de alto riesgo, se les recomienda someterse a exámenes antes de iniciar una familia. Con el análisis del líquido amniótico, se puede diagnosticar la enfermedad de Tay-Sachs en el útero.

Referencias

Johnston MV, Neurodegenerative Disorders of Childhood. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 599.

Actualizado: 11/2/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 66 Síndrome de Waardenburg

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es un grupo de afecciones hereditarias que involucran sordera y piel, cabello y ojos de color claro.

Causas

El síndrome de Waardenburg por lo general se hereda como un rasgo autosómico dominante, lo cual significa que sólo uno de los padres tiene que transmitirle el gen defectuoso para que su hijo resulte afectado.

Existen cuatro tipos principales de este síndrome y los más comunes son el tipo I y el tipo II.

El tipo III (síndrome de Klein-Waardenburg) y el tipo IV (síndrome de Waardenburg-Shah) son más raros.

Los múltiples tipos de este síndrome resultan de defectos en diferentes genes. La mayoría de las personas con esta enfermedad tiene uno de los padres que la padece, pero los síntomas en el padre pueden ser muy diferentes de los del hijo.

Síntomas

Los síntomas pueden abarcar:

- Labio leporino (infrecuente)
- Estreñimiento
- Sordera (más común en la enfermedad de tipo II)
- Ojos azules extremadamente pálidos u ojos de color diferente (heterocromía)
- Piel, cabello y ojos de color claro (albinismo parcial)

- Dificultad para enderezar completamente las articulaciones
- Probable disminución leve de la capacidad intelectual
- Ojos ampliamente separados (en el tipo I)
- Mechón de pelo blanco o encanecimiento prematuro del cabello

Los tipos menos comunes de esta enfermedad pueden causar problemas con los brazos o los intestinos.

Pruebas y exámenes

Los exámenes pueden abarcar:

- Audiometría
- Tiempo del tránsito intestinal
- Biopsia de colon
- Pruebas genéticas

Tratamiento

No existe tratamiento específico. Los síntomas se tratarán de la manera apropiada. A los pacientes que sufren de estreñimiento se les recetan dietas especiales y medicamentos para mantener el intestino en movimiento. La capacidad auditiva se debe monitorear cuidadosamente.

Expectativas (pronóstico)

Una vez que se corrijan los problemas auditivos, la mayoría de las personas afectadas por este síndrome deberían poder llevar una vida normal. Aquellas personas con formas menos comunes de este síndrome pueden tener otras complicaciones.

Posibles complicaciones

- Estreñimiento tan grave que requiere la extirpación de una parte

del intestino grueso

- Hipoacusia
- Problemas de autoestima u otros relacionados con la apariencia
- Ligera disminución del funcionamiento intelectual (posible pero inusual)
- Leve aumento en el riesgo de tumor muscular denominado rabdomiosarcoma

Cuándo contactar a un profesional médico

La asesoría genética puede ser útil si usted tiene antecedentes familiares de síndrome de Waardenburg y planea tener hijos. Igualmente, solicite una audiometría si usted o su hijo presentan sordera o disminución de la audición.

Nombres alternativos

Síndrome de Klein-Waardenburg; Síndrome de Waardenburg-Shah

Referencias

Milunsky JM. Waardenburg Syndrome Type I. 2001 Jul 30 [Updated 2011 Dec 29]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013.

Actualizado: 9/8/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 67. Síndrome de Asherman

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es la formación de adherencias intrauterinas (tejido cicatricial) que se desarrolla de manera característica después de una cirugía uterina.

Causas

El síndrome de Asherman es una afección poco común y se presenta en mujeres que se han sometido a algunos procedimientos de dilatación y legrado.

Una infección pélvica severa que no tiene relación con cirugía también puede conducir a que se presente este síndrome.

Las adherencias intrauterinas también se pueden formar después de una infección con tuberculosis o esquistosomiasis. Estas infecciones son raras en los Estados Unidos y las complicaciones uterinas, como el síndrome de Asherman relacionado con dichas infecciones, son aún menos comunes.

Síntomas

Las adherencias pueden ocasionar amenorrea (ausencia de períodos menstruales), abortos espontáneos repetitivos e infertilidad.

Sin embargo, tales síntomas podrían estar relacionados con varias condiciones y probablemente sean indicio de la presencia del síndrome de Asherman, si se presentan de manera súbita después de una dilatación y legrado u otra cirugía uterina.

Pruebas y exámenes

Un examen pélvico por lo general es normal.

Tratamiento

El tratamiento comprende cirugía para cortar y extirpar las adherencias o tejido cicatricial. Esto por lo general se puede hacer con una histeroscopia, que utiliza pequeños instrumentos y una cámara colocada dentro del útero a través del cuello uterino.

Después de extirpar el tejido cicatricial, la cavidad uterina se debe mantener abierta mientras sana para prevenir la reaparición de las adherencias. Es posible que el médico coloque un pequeño globo dentro del útero durante varios días y que prescriba la estrogénoterapia mientras el revestimiento del útero cicatriza.

En caso haber infección, puede ser necesario un tratamiento con antibióticos.

Grupos de apoyo

El estrés de la enfermedad con frecuencia se puede mitigar uniéndose a un grupo de apoyo donde los miembros comparten experiencias y problemas comunes.

Expectativas (pronóstico)

En la mayoría de las mujeres, el síndrome de Asherman se puede curar con cirugía, aunque algunas veces se requiere de más de un procedimiento.

Las mujeres que son infértiles debido al síndrome de Asherman pueden tener un embarazo exitoso después del tratamiento. El éxito del embarazo depende de la gravedad del síndrome y de la dificultad del tratamiento, al igual que de otros factores que afectan la fertilidad y el embarazo.

Posibles complicaciones

Entre las complicaciones de la cirugía histeroscópica se pueden men-

cionar: sangrado, perforación del útero e infección pélvica, aunque no son comunes.

En algunos casos, la infertilidad no se cura con el tratamiento de este síndrome.

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico o el personal de enfermería en caso de que los períodos menstruales no retornen después de un procedimiento obstétrico o ginecológico. Acuda a un especialista para una evaluación de la infertilidad si usted no puede quedar embarazada después de 6 a 12 meses de intentarlo.

Prevención

La mayoría de los casos del síndrome de Asherman no se pueden predecir ni prevenir.

Nombres alternativos

Sinequias uterinas

Referencias

Simpson JL, Jauniaux ERM. Pregnancy loss. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2007:chap 24.

Katz VL. Benign Gynecologic Lesions: Vulva, Vagina, Cervix, Uterus, Oviduct, Ovary, Ultrasound Imaging of

Pelvic Structures. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2012:chap 18.

Actualizado: 7/23/2012

ARTICULO 68. Síndrome de Asperger

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud.
Página Principal Sobre MedlinePlus

El síndrome de Asperger a menudo se considera una forma de autismo de alto funcionamiento. Esto puede llevar a dificultad para interactuar socialmente, repetir comportamientos y torpeza.

Causas

En 1944, Hans Asperger denominó este trastorno "psicopatía autista". La causa exacta se desconoce, pero es muy probable que una anomalía en el cerebro sea la causa del síndrome de Asperger.

Es posible que intervengan factores genéticos, ya que el trastorno tiende a ser hereditario, pero no se ha identificado un gen específico.

El síndrome de Asperger es un trastorno generalizado del desarrollo (TGD) o un trastorno del espectro autista. La principal diferencia entre el síndrome de Asperger y el trastorno autista es que los niños con el síndrome no tienen retrasos cognitivos ni del habla.

La afección parece ser más común en los niños que en las niñas.

Aunque las personas con síndrome de Asperger con frecuencia tienen dificultades sociales, muchas tienen una inteligencia por encima del promedio y pueden sobresalir en campos como la programación informática y la ciencia. No presentan retraso en el desarrollo cognitivo, las habilidades para cuidarse ni la curiosidad acerca del entorno.

Síntomas

Las personas con síndrome de Asperger se tornan demasiado concentradas u obsesionadas con un solo objeto o tema, ignorando todos

los demás. Quieren saber todo sobre este tema y, con frecuencia, hablan poco de otra cosa.

- Los niños con síndrome de Asperger presentan muchos hechos acerca del asunto de su interés, pero parecerá que no hay ningún punto o conclusión.
- Con frecuencia, no reconocen que la otra persona ha perdido interés en el tema.
- Las áreas de interés pueden ser bastante limitadas, como una obsesión con los horarios de los trenes, los directorios telefónicos, una aspiradora o colecciones de objetos.

Las personas con síndrome de Asperger no se aíslan del mundo de la manera en que lo hacen las personas con un trastorno autista. Con frecuencia se acercarán a otras personas. Sin embargo, sus problemas con el habla y el lenguaje en un escenario social a menudo llevan al aislamiento.

- Su lenguaje corporal puede ser inusual.
- Pueden hablar en un tono monótono y pueden no reaccionar a los comentarios o emociones de otras personas.
- Pueden no entender el sarcasmo o el humor, o pueden tomar una metáfora literalmente.
- No reconocen la necesidad de cambiar el volumen de su voz en situaciones diferentes.
- Tienen problemas con el contacto visual, las expresiones faciales, las posturas del cuerpo o los gestos (comunicación no verbal).
- Pueden ser estigmatizados por otros niños como "raros" o "extraños".

Las personas con síndrome de Asperger tienen problemas para for-

mar relaciones con niños de su misma edad u otros adultos, debido a que:

- Son incapaces de responder emocionalmente en interacciones sociales normales.
- No son flexibles respecto a rutinas o rituales.
- Tienen dificultad para mostrar, traer o señalar objetos de interés a otras personas.
- No expresan placer por la felicidad de otras personas.

Los niños con síndrome de Asperger pueden mostrar retrasos en el desarrollo motor y comportamientos físicos inusuales, como:

- Retardo en ser capaces de montar en bicicleta, agarrar una pelota o trepar a un juego
- Torpeza al caminar o realizar otras actividades
- Aleteo de los dedos, contorsiones o movimientos con todo el cuerpo que son repetitivos

Muchos niños con síndrome de Asperger son muy activos y también se les puede diagnosticar trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA). Se puede desarrollar ansiedad o depresión durante la adolescencia y comienzo de la adultez. Igualmente, se pueden observar síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y un trastorno de tic como el síndrome de Tourette.

Pruebas y exámenes

Generalmente se necesita un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del autismo para hacer el diagnóstico real. Debido a que no hay ningún examen físico para el síndrome de Asperger, el diagnóstico a menudo se basará en criterios muy específicos, a partir de un determinado manual médico.

La mayoría de los médicos busca un grupo básico de comportamientos que les ayude a diagnosticar el síndrome de Asperger. Estos comportamientos abarcan:

- Contacto ocular anormal
- Retraimiento
- No voltearse al ser llamado por el nombre
- Incapacidad para usar gestos para apuntar o mostrar
- Falta de juego interactivo
- Falta de interés en los compañeros

Los síntomas pueden ser notorios en los primeros meses de vida. Los problemas deben ser obvios hacia la edad de 3 años.

Se hacen exámenes físicos, emocionales y cognitivos para descartar otras causas y buscar signos de este síndrome con mayor cuidado. El equipo que verá a su hijo puede incluir a un psicólogo, un neurólogo, un psiquiatra, un logopeda y otros profesionales expertos en el diagnóstico de niños con síndrome de Asperger.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento único que sea el mejor para todos los niños con síndrome de Asperger. La mayoría de los expertos piensa que cuanto más temprano se inicie el tratamiento, mejor.

Los programas para niños con síndrome de Asperger enseñan habilidades basándose en una serie de pasos simples y empleando actividades altamente estructuradas. Las tareas o puntos importantes se repiten con el tiempo para ayudar a reforzar ciertos comportamientos.

Los tipos de programas pueden abarcar:

- Terapia cognitiva o psicoterapia para ayudar a los niños a manejar sus emociones, comportamientos repetitivos y obsesiones.
- Capacitación para los padres con el fin de enseñarles técnicas que pueden usarse en casa.
- Fisioterapia y terapia ocupacional para ayudar con las destrezas motoras y los problemas sensoriales.
- Entrenamiento en contactos sociales, que con frecuencia se enseñan en un grupo.
- Logopedia y terapia del lenguaje para ayudar con la habilidad de la conversación cotidiana.

Los medicamentos como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los antipsicóticos y los estimulantes se pueden usar para tratar problemas como ansiedad, depresión, problemas para prestar atención y agresión.

Pronóstico

Con tratamiento, muchos niños y sus familias pueden aprender a enfrentar los problemas del síndrome de Asperger. La interacción social y las relaciones personales todavía pueden ser un problema. Sin embargo, muchos adultos con este síndrome se desempeñan con éxito en trabajos tradicionales y pueden llevar una vida independiente si tienen el tipo de apoyo apropiado disponible.

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita médica si su hijo:

- No reacciona ante las personas
- Tiene un lenguaje extraño o peculiar

- Muestra comportamientos que pueden llevarlo a agredirse

Nombres alternativos

Síndrome de Asperger: trastorno generalizado del desarrollo; Trastorno del espectro autista de Asperger

Referencias

Bostic JQ, Prince JB. Child and adolescent psychiatric disorders. In: Stern TA, Rosenbaum JF, Fava M, Biederman J, Rauch SL, eds. Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. 1st ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier;2008:chap 69.

Raviola G, Gosselin GJ, Walter HJ, DeMaso DR. Pervasive developmental disorders and childhood psychosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 28.

Actualizado: 5/16/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 69 Enfermedad de Blount

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un trastorno en el crecimiento de la tibia (hueso de la espinilla) en el cual la parte inferior de la pierna se voltea hacia adentro, pareciéndose a piernas arqueadas.

Causas

La enfermedad de Blount ocurre en niños pequeños y adolescentes. Se desconoce la causa. Se cree que se debe a los efectos del peso sobre la placa de crecimiento. La parte interior de la tibia, justo por debajo de la rodilla, no logra desarrollarse normalmente.

A diferencia de las piernas arqueadas, las cuales tienden a enderezarse a medida que el niño se desarrolla, la enfermedad de Blount empeora lentamente. Esta afección puede ocasionar un arqueamiento grave de una o ambas piernas.

La enfermedad es más común entre los niños estadounidenses de ascendencia africana y también está asociada con la obesidad y con los niños que empiezan a caminar muy temprano.

Síntomas

Una o ambas piernas se voltean hacia adentro. Esto se denomina "arqueamiento" y puede:

- Lucir igual en ambas piernas
- Ocurrir justo por debajo de la rodilla
- Empeora rápidamente

Pruebas y exámenes

El médico o el personal de enfermería lo examinarán. Esto mostrará que la parte inferior de las piernas voltea hacia adentro. Una radiografía de rodilla y de la parte inferior de la pierna confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Se usan dispositivos ortopédicos para tratar a niños que desarrollen arqueamiento grave antes de los 3 años.

Si esto no funciona o si el problema no se diagnostica hasta que el niño está más grande, generalmente se requiere la cirugía, la cual puede involucrar el corte del hueso de la espinilla (tibia) para ubicarlo en la posición apropiada y, algunas veces, también alargarlo.

Otras veces, se hace la cirugía para restringir el crecimiento de la mitad externa de la tibia. Esto permite el crecimiento natural del niño para neutralizar el proceso de arqueamiento. Esta segunda cirugía mucho más pequeña funciona mejor en niños con síntomas menos graves que aún tienen mucho crecimiento por delante.

Expectativas (pronóstico)

Si se puede colocar la pierna dentro de la posición apropiada, el pronóstico es bueno. La pierna debe funcionar apropiadamente y lucir normal.

Posibles complicaciones

El hecho de no tratar esta enfermedad puede conducir a una deformidad progresiva. La afección puede llevar a diferencias en el largo de las piernas, lo cual puede ocasionar una discapacidad si no se hace un tratamiento.

La enfermedad de Blount puede reaparecer después de la cirugía, especialmente en los niños pequeños.

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita con el pediatra si las piernas de su hijo parecen estar arqueadas. También consulte si su hijo tiene piernas arqueadas que parecen estar empeorando.

Prevención

La pérdida de peso en los niños que tienen sobrepeso les puede ayudar.

Nombres alternativos

Tibia vara

Referencias

Canale ST. Osteochondrosis or epiphysitis and other miscellaneous affections. In: Canale ST, Beatty JH, eds. Campbell's Operative Orthopaedics. 11th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2007:chap 29.

Wells L, Sehgal K. Coronal Plane Deformities. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 667.4. Actualizado: 11/12/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 70. Enfermedad de Canavan

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una enfermedad hereditaria que afecta la descomposición y uso (metabolismo) del ácido aspártico.

Causas

La enfermedad de Canavan se transmite (hereda) de padres a hijos y es más común entre la población de judíos asquenacés que en la población general.

La falta de la enzima aspartoacilasa lleva a una acumulación de material llamado ácido-N-acetilaspártico en el cerebro. Esto ocasiona la descomposición (deterioro) de la sustancia blanca del cerebro.

Síntomas

Generalmente, los síntomas comienzan en el primer año de vida. Los padres tienden a notar cuando un niño no está alcanzando ciertos hitos fundamentales del desarrollo, entre ellos el control de la cabeza.

Los síntomas abarcan:

- Postura anormal con los brazos flexionados y las piernas estiradas
- Reflujo de material alimenticio dentro de la nariz (regurgitación nasal)
- Problemas en la alimentación
- Aumento del tamaño de la cabeza (macrocefalia)
- Irritabilidad

del cuello

- Falta de control de la cabeza cuando el bebé es halado desde una posición en la que está acostado o una posición de sentado (dejar caer la cabeza hacia atrás)
- Seguimiento visual deficiente o ceguera
- Reflujo con vómito
- Convulsiones
- Discapacidad intelectual grave
- Dificultades para deglutir

Pruebas y exámenes

- Reflejos exagerados (hiperreflexia)
- Rigidez articular
- Pérdida de tejido en el nervio óptico (atrofia óptica) del ojo

Exámenes:

- Análisis bioquímico de la sangre
- Análisis químico del LCR
- Pruebas genéticas para mutaciones del gen de la aspartoacilasa
- Tomografía computarizada de la cabeza
- Resonancia magnética de la cabeza
- Análisis bioquímico de la orina en busca de ácido aspártico elevado

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas de la enferme-

dad. Se están investigando el litio y otros fármacos.

Grupos de apoyo

Hay disponibilidad de información adicional y recursos en:

- Canavan Foundation: www.canavanfoundation.org
- Jacob's Cure: www.jacobsure.org

Expectativas (pronóstico)

La enfermedad de Canavan ocasiona una degradación del sistema nervioso central y es probable que los pacientes resulten incapacitados.

La muerte generalmente ocurre antes de los 18 meses de edad; sin embargo, algunos pacientes viven hasta los años de adolescencia o, rara vez, hasta los primeros años de la vida adulta.

Posibles complicaciones

Este es un trastorno con frecuencia mortal que abarca algunas discapacidades graves como:

- Ceguera
- Incapacidad para caminar
- Discapacidad intelectual

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si su hijo tiene cualquier síntoma de la enfermedad de Canavan.

Prevención

La asesoría genética se recomienda para personas que deseen tener hijos y tengan antecedentes familiares de la enfermedad de Canavan. Se debe pensar en la asesoría si ambos padres son de ascendencia

judía asquenazí. Para este grupo, la prueba de ADN casi siempre puede establecer si los padres son portadores.

Se puede hacer un diagnóstico antes de que el bebé nazca (diagnóstico prenatal) analizando el líquido amniótico.

Nombres alternativos

Degeneración esponjosa del cerebro; Deficiencia de aspartoacilasa

Referencias

Rezvani I and Melvin JJ. Defects in metabolism of amino acids. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 79.

Actualizado: 10/29/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 71. Kwashiorkor

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una forma de desnutrición que ocurre cuando no hay suficiente proteína en la dieta.

Causas

El kwashiorkor es más común en áreas donde hay:

- Hambre
- Suministro limitado de alimentos
- Bajos niveles de educación (cuando las personas no comprenden cómo consumir una dieta apropiada)

Esta enfermedad es más frecuente en países muy pobres y, a menudo, ocurre durante una sequía u otro desastre natural o durante épocas de inestabilidad política. Estas situaciones son responsables de la falta de alimento, lo cual lleva a que se presente desnutrición.

El kwashiorkor es muy raro en los niños en los EE. UU. y sólo se presentan casos aislados. Sin embargo, un cálculo gubernamental sugiere que hasta el 50% de los adultos mayores en los asilos de ancianos en los EE. UU. no reciben la proteína suficiente en su dieta.

Cuando el kwashiorkor sí se presenta en los Estados Unidos, generalmente es un signo de maltrato infantil y descuido grave.

Síntomas

- Cambios en la pigmentación de la piel
- Disminución de la masa muscular

- Deficiencia en el aumento de peso y en el crecimiento
- Fatiga
- Cambios en el cabello (cambios en el color o la textura)
- Aumento en el número y gravedad de las infecciones debido a daño en el sistema inmunitario
- Irritabilidad
- Abdomen grande que sobresale (protruye)
- Letargo o apatía
- Pérdida de la masa muscular
- Salpullido (dermatitis)
- Shock (etapa avanzada)
- Hinchazón (edema)

Pruebas y exámenes

El examen físico puede mostrar un hígado agrandado (hepatomegalia) e hinchazón generalizada.

Los exámenes pueden abarcar:

- Gasometría arterial
- BUN
- Conteo sanguíneo completo (CSC)
- Depuración de la creatinina
- Creatinina en suero
- Potasio sérico
- Niveles de proteína total

- Análisis de orina

Tratamiento

El hecho de obtener más calorías y proteínas corregirá el kwashiorkor, si el tratamiento se comienza a tiempo. No obstante, los niños que han padecido esta afección nunca alcanzarán su potencial total con respecto a la estatura y el crecimiento.

El tratamiento depende de la gravedad de la afección. Las personas que están en shock requieren tratamiento inmediato para restaurar la volemia y mantener la presión arterial.

Primero se administran calorías en forma de carbohidratos, azúcares simples y grasas. Las proteínas se administran después de que otras fuentes calóricas ya han suministrado energía. Los suplementos de vitaminas y minerales son esenciales.

Debido a que la persona ha estado sin mucho alimento durante un período largo de tiempo, el hecho de comer le puede ocasionar problemas, especialmente si las calorías son demasiado altas al principio. Por lo tanto, los alimentos deben introducirse gradualmente, comenzando por los carbohidratos para proporcionar energía, seguidos por alimentos proteicos.

Muchos niños desnutridos desarrollarán intolerancia al azúcar de la leche (intolerancia a la lactosa) y será necesario suministrarles suplementos con la enzima lactasa para que puedan tolerar productos lácteos.

Expectativas (pronóstico)

El tratamiento oportuno generalmente lleva a obtener buenos resultados. El tratamiento del kwashiorkor en sus etapas avanzadas puede mejorar la salud general del niño; sin embargo, éste puede quedar con problemas físicos y mentales permanentes. Si no hay tratamiento

o si éste llega demasiado tarde, la afección es potencialmente mortal.

Posibles complicaciones

- Coma
- Discapacidad física y mental permanente
- Shock

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si su hijo tiene síntomas de kwashiorkor.

Prevención

Para prevenir el kwashiorkor, asegúrese de que la dieta tenga suficientes carbohidratos, grasa (un mínimo de 10% de calorías totales) y proteínas (12% de calorías totales).

Nombres alternativos

Desnutrición proteica; Desnutrición proteica calórica; Desnutrición maligna

Referencias

Heird WC. Food insecurity, hunger, and undernutrition. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 43.

Alderman H, Shekar M. Nutrition, food security, and health. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 43.

ARTICULO 72. Enfermedad del arañazo de gato

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una infección con la bacteria Bartonella que, se cree, se transmite por arañazos y mordeduras de gatos.

Causas

La enfermedad del arañazo de gato es causada por la Bartonella henselae. La enfermedad se propaga a través del contacto con un gato infectado (mordedura o arañazo) o contacto con la saliva del gato sobre la piel o las superficies mucosas rotas.

Síntomas

Una persona que haya tenido contacto con un gato puede mostrar síntomas comunes como:

- Protuberancia (pápula) o ampolla (pústula) en el sitio de la lesión que por lo general es la primera señal
- Fatiga
- Fiebre (en algunos pacientes)
- Dolor de cabeza
- Inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenopatía) cerca de la mordedura o el arañazo
- Molestia general (malestar general)

Los síntomas menos comunes pueden ser:

- Inapetencia
- Dolor de garganta

Pruebas y exámenes

Si usted tiene ganglios linfáticos inflamados y un arañazo o mordedura de gato, el médico puede sospechar que la causa es la enfermedad del arañazo de gato.

Un examen físico puede revelar un agrandamiento del bazo.

Ocasionalmente, un ganglio infectado puede formar un túnel (fístula) a través de la piel y supurar (soltar líquido).

Esta enfermedad a menudo no se detecta debido a que es difícil de diagnosticar. Sin embargo, la prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes (IFA, por sus siglas en inglés) para Bartonella henselae en la sangre es una forma precisa de detectar la infección causada por estas bacterias, pero se debe tener en cuenta con otra información proveniente de la historia clínica, exámenes de laboratorio o una biopsia.

También se puede hacer una biopsia de ganglios linfáticos para buscar otras causas de su inflamación.

Tratamiento

Generalmente, la enfermedad del arañazo de gato no es grave y tal vez no se necesite un tratamiento médico. En algunos casos, el tratamiento con antibióticos, como azitromicina, puede ayudar. Se pueden emplear otros antibióticos, como claritromicina, rifampina, trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina.

En pacientes con SIDA y otras personas que tienen un sistema inmunario debilitado, la enfermedad del arañazo de gato es más seria y se recomienda el tratamiento con antibióticos.

Expectativas (pronóstico)

Los niños con un sistema inmunitario normal deben recuperarse por completo sin tratamiento. En las personas inmunodeprimidas, el trata-

miento con antibióticos normalmente conduce a la recuperación.

Posibles complicaciones

- Encefalopatía
- Neurorretinitis
- Osteomielitis
- Síndrome de Parinaud (conjuntivitis granulomatosa con adenopatía)

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si se presenta agrandamiento de los ganglios linfáticos y ha estado expuesto a un gato.

Prevención

Evite el contacto con gatos para prevenir la enfermedad. Si esto no es posible, lávese bien las manos después de jugar con el animal, evite arañazos o rasguños y mordeduras así como la saliva de este animal para reducir su riesgo de infección.

Nombres alternativos

EAG; Fiebre por arañazo de gato; Bartonellosis

Referencias

Stechenberger BW. Bartonella. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 201.

Slater LN, Welch DF. Bartonella, including cat-scratch disease. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone;

2009:chap 235.

Actualizado: 9/1/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 73 Síndrome de Treacher-Collins

Es una afección que se transmite de padres a hijos (hereditaria) y que lleva a problemas con la estructura de la cara.

Causas

Los cambios en uno de tres genes, TCOF1, POLR1C o POLR1D, pueden llevar a que se presente el síndrome de Treacher-Collins. La afección se puede transmitir de padres a hijos (hereditaria), pero la mayoría de las veces no hay otro miembro de la familia afectado.

La afección puede variar en gravedad de una generación a otra y de una persona a otra.

Síntomas

- La parte externa de los oídos es anormal o casi totalmente ausente
- Hipoacusia
- Mandíbula muy pequeña (micrognacia)
- Boca muy grande
- Defecto en el párpado inferior (coloboma)
- Vello del cuero cabelludo que se extiende hasta las mejillas
- Paladar hendido

Pruebas y exámenes

El niño generalmente mostrará inteligencia normal. La evaluación del bebé puede revelar una variedad de problemas, como:

- Forma anormal del ojo
- Huesos de las mejillas planos
- Hendiduras faciales
- Mandíbula pequeña
- Orejas de implantación baja
- Orejas formadas anormalmente
- Conducto auditivo externo anormal
- Hipoacusia
- Defectos en el ojo (coloboma que se extiende hasta el párpado inferior)
- Pestañas disminuidas en el párpado inferior

Las pruebas genéticas pueden ayudar a identificar los cambios en los genes ligados a esta afección.

Tratamiento

La hipoacusia se trata para garantizar el mejor desempeño en la escuela.

Ser vigilado por un cirujano plástico es muy importante, debido a que los niños con esta afección pueden necesitar una serie de operaciones para corregir los defectos congénitos. Con la cirugía plástica, se puede corregir el mentón retraído y otros cambios en la estructura de la cara.

Grupos de apoyo

- Dificultad para alimentarse
- Dificultad para hablar
- Problemas de comunicación
- Problemas de visión

Cuándo contactar a un profesional médico

Esta afección generalmente se observa al nacer.

La asesoría genética puede ayudar a las familias a entender la enfermedad y cómo cuidar al paciente.

Prevención

La asesoría genética se recomienda si usted tiene antecedentes familiares de este síndrome y desea quedar embarazada.

Nombres alternativos

Disostosis mandibulofacial; Síndrome de Treacher Collins-Franceschetti

Referencias

Katsanis SH, Jabs EW. Treacher Collins syndrome. 2004 Jul 20 [Updated August 30, 2012]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. GeneReviews [serial online]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2013. Accessed September 8, 2013. Actualizado: 9/8/2013

ARTICULO 74. Síndrome de Alström

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es una enfermedad muy poco común que se transmite de padres a hijos (hereditaria) y puede llevar a que se presente ceguera, sordera, diabetes y obesidad.

Causas

El síndrome de Alström es un trastorno hereditario de manera autosómica recesiva, lo cual significa que ambos padres tienen que transmitir una copia del gen defectuoso (ALMS 1) para que la persona desarrolle la enfermedad.

Se desconoce la forma en que el gen defectuoso causa el trastorno.

Este trastorno es extremadamente raro y es más común en países como Holanda y Suecia que en los Estados Unidos.

Síntomas

- Ceguera o deterioro visual severo en la lactancia
- Parches oscuros en la piel (acantosis pigmentaria)
- Sordera
- Deficiencia en la función cardíaca (miocardiopatía) que puede llevar a que se presente insuficiencia cardíaca
- Obesidad
- Insuficiencia renal progresiva
- Retardo en el crecimiento
- Síntomas de diabetes tipo 2 o de comienzo en la infancia

Ocasionalmente, también se puede presentar lo siguiente:

- Reflujo gastrointestinal
- Hipotiroidismo
- Disfunción hepática
- Pene pequeño

Pruebas y exámenes

Un oftalmólogo examinará los ojos. El paciente puede presentar reducción en la visión.

Se pueden llevar a cabo exámenes para verificar:

- Niveles de glucemia (para diagnosticar hiperglucemia)
- Audición
- Función cardíaca
- Función tiroidea
- Niveles de triglicéridos

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para este síndrome, pero el tratamiento para síntomas puede abarcar:

- Medicamentos para la diabetes
- Audífonos
- Medicamentos para el corazón
- Reemplazo con hormona tiroidea

Grupos de apoyo

Alström Syndrome International: www.alstrom.org

Expectativas (pronóstico)

Es probable que se presente lo siguiente:

- Sordera
- Ceguera permanentes
- Diabetes tipo 2

La insuficiencia renal y hepática pueden empeorar.

Posibles complicaciones

- Complicaciones de la diabetes
- Arteriopatía coronaria (por la diabetes y el colesterol alto)
- Fatiga y dificultad para respirar (si no se trata la función cardíaca deficiente)

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si usted o su hijo tienen síntomas de diabetes, como aumento de la sed y de la micción. Igualmente, busque atención médica oportuna si cree que su hijo no puede ver ni escuchar normalmente.

Referencias

Torres VE, Grantham JJ. Cystic diseases of the kidney. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al, eds. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 45.

Actualizado: 8/1/2012

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 75 Síndrome de Bassen-Kornzweig

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una rara enfermedad hereditaria, en la cual una persona es incapaz de absorber por completo las grasas de la dieta a través de los intestinos.

Causas

El síndrome de Bassen-Kornzweig es causado por un defecto en un gen que le ordena al cuerpo producir lipoproteínas (moléculas de grasa combinadas con proteína). El defecto le dificulta al cuerpo digerir apropiadamente grasa y vitaminas esenciales.

Es un trastorno autosómico recesivo que afecta con más frecuencia a los hombres.

Síntomas

- Dificultades de equilibrio y coordinación
- Curvatura de la columna vertebral
- Disminución de la visión que empeora con el tiempo
- Retardo en el desarrollo
- Retraso en el crecimiento en la lactancia
- Debilidad muscular
- Mala coordinación muscular que por lo general se desarrolla a partir de los diez años de edad
- Protrusión del abdomen
- Dificultad en el habla• Anomalías fecales, incluyendo,

. Se necesitan cambios en la alimentación para prevenir problemas estomacales. Esto implica:

- Limitar la ingesta de grasa de 5 a 20 gramos por día.
- No comer más de 140 gramos (5 onzas) de carne magra, pescado o aves por día.
- Usar leche descremada en vez de leche entera.

Los suplementos de triglicéridos de cadena media se toman bajo la supervisión de un médico o un nutricionista, pero se deben usar con precaución, debido a que pueden ocasionar daño hepático.

Expectativas (pronóstico)

El pronóstico para el paciente depende de la cantidad de problemas del sistema nervioso y el cerebro.

Posibles complicaciones

- Ceguera
- Deterioro mental
- Pérdida de la función de los nervios periféricos, movimiento descoordinado (ataxia)

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si su bebé o niño presenta síntomas de esta enfermedad. La asesoría genética le puede ayudar a las familias a entender la enfermedad y los riesgos de heredarla y aprender cómo cuidar al paciente.

Prevención

Las dosis altas de vitaminas liposolubles pueden reducir el progreso de algunos problemas como el daño a la retina y la disminución de la visión.

deposiciones grasas que aparecen de color pálido, heces espumosa, y heces de olor anormalmente fétido

Pruebas y exámenes

Puede haber daño a la retina del ojo (retinitis pigmentaria).

Los exámenes que se pueden hacer para ayudar a diagnosticar esta afección abarcan:

- Examen de sangre para apolipoproteína B
- Exámenes de sangre para buscar deficiencias vitamínicas (vitaminas liposolubles A, D, E y K)
- Malformación en "equinocitos" de los glóbulos rojos (acantocitosis)
- Conteo sanguíneo completo (CSC)
- Análisis del colesterol
- Electromiografía
- Examen ocular
- Velocidad de conducción nerviosa
- Análisis de muestra fecal

Puede haber disponibilidad de pruebas genéticas para las mutaciones en el gen MTP.

Tratamiento

El tratamiento involucra grandes dosis de suplementos vitamínicos que contengan vitaminas liposolubles (vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K).

Igualmente, se recomiendan suplementos de ácido linoleico.

Nombres alternativos

Abetalipoproteinemia; Acanthocytosis; Deficiencia de apolipoproteína B

Referencias

Neal WA. Defects in the metabolism of lipids. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Shor NF, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 80.

Actualizado: 9/8/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 76. El síndrome del cromosoma X frágil

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una afección genética que involucra cambios en parte del cromosoma X. Es la forma más común de discapacidad intelectual hereditario en niños.

Causas

El síndrome del cromosoma X frágil es causado por un cambio en un gen llamado FMR1. Una pequeña parte del código del gen se repite en un área frágil del cromosoma X. Cuantas más repeticiones se presenten, mayor será la probabilidad de que se presente la afección.

El gen FMR1 produce una proteína que se necesita para que el cerebro funcione apropiadamente. Un defecto en este gen hace que el cuerpo produzca muy poco de esta proteína o nada en absoluto.

Tanto los niños como las niñas pueden resultar afectados, pero debido a que los niños tienen únicamente un cromosoma X, es más probable que un solo cromosoma X frágil los afecte con más gravedad. Usted puede tener el síndrome del cromosoma X frágil incluso si sus padres no lo tienen.

Es posible que no haya antecedentes familiares del síndrome del cromosoma X frágil, de problemas del desarrollo ni de discapacidad intelectual.

Síntomas

Los problemas de comportamiento asociados con el síndrome del cromosoma X frágil abarcan:

- Trastorno del espectro autista

- Retraso para gatear, caminar o voltearse•
- Palmotear o morderse las manos
- Comportamiento hiperactivo o impulsivo
- Discapacidad intelectual
- Retraso en el habla y el lenguaje
- Tendencia a evitar el contacto visual

Los signos físicos pueden abarcar:

- Pies planos
- Articulaciones flexibles y tono muscular bajo
- Tamaño del cuerpo grande
- Orejas o frente grandes con una mandíbula prominente
- Cara larga
- Piel suave

Algunos de estos problemas están presentes en el nacimiento, mientras que es posible que otros no se presenten hasta después de la pubertad.

Es posible que los miembros de la familia que tengan menos repeticiones o copias en el gen FMR1 no presenten discapacidad intelectual. Las mujeres pueden tener menopausia prematura o dificultad para quedar embarazadas. Tanto los hombres como las mujeres pueden tener problemas con temblores y coordinación deficiente.

Pruebas y exámenes

Existen muy pocos signos sobresalientes del síndrome del cromosoma X frágil en los bebés. Algunos signos pueden abarcar:

- Perímetro cefálico grande en los bebés

- Discapacidad intelectual
- Testículos de gran tamaño después del comienzo de la pubertad
- Diferencias sutiles en características faciales

En las mujeres, la timidez excesiva puede ser el único signo del trastorno.

Con una prueba genética se puede diagnosticar esta enfermedad.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para el síndrome del cromosoma X frágil. En lugar de esto, se ha desarrollado educación y entrenamiento para ayudar a los niños afectados a desempeñarse en el nivel más alto posible.

Grupos de apoyo

National Fragile X Foundation: www.fragilex.org.

Expectativas (pronóstico)

El pronóstico del paciente depende del grado de discapacidad intelectual.

Posibles complicaciones

Las complicaciones varían dependiendo del tipo y gravedad de los síntomas.

- Infecciones recurrentes en los niños
- Trastorno convulsivo

El síndrome del cromosoma X frágil puede ser una causa de autismo o trastornos conexos, aunque no todos los niños que lo padecen tienen estas afecciones.

Prevención

La asesoría genética puede ser útil si usted tiene un antecedente familiar de este síndrome y está planeando quedar en embarazo.

Nombres alternativos

Síndrome de Martin-Bell; Síndrome del marcador X

Referencias

Shapiro BK, Batshaw ML. Intellectual disability. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 33.

Actualizado: 9/8/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 77. Joroba detrás de los hombros (grasa dorsocervical)

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. MedlinePlus

Es un área de acumulación de grasa en la parte posterior del cuello. El nombre médico de esta afección es grasa dorsocervical.

Consideraciones

Una joroba detrás de los hombros en sí no es un signo de una enfermedad específica. El médico debe tener en cuenta esto junto con otros síntomas y resultados de exámenes.

Causas

La causa de la grasa dorsocervical incluye cualquiera de lo siguiente:

- Ciertos fármacos empleados para tratar el VIH o SIDA.
- Uso prolongado de ciertos medicamentos glucocorticoides, incluso prednisona, cortisona e hidrocortisona.
- Obesidad.
- Hiper cortisolismo (ocasionado por el síndrome de Cushing).
- Ciertos trastornos genéticos que provocan acumulación inusual de grasa.

La osteoporosis puede producir una curvatura de la columna en el cuello, llamada cifoescoliosis. Esto provoca una forma anormal, pero por sí sola no causa grasa excesiva en la parte posterior del cuello.

Cuidados en el hogar

Si la joroba es ocasionada por cierto medicamento, el médico puede

solicitar la suspensión de éste o cambiar la dosis. No deje de tomar el medicamento sin consultar primero con el médico.

La dieta y el ejercicio pueden ayudarle a bajar de peso y pueden aliviar algo de la acumulación de grasa debido a la obesidad.

Cuándo contactar a un profesional médico

Solicite una cita con el médico si tiene una giba o joroba inexplicable detrás de los hombros.

Lo que se puede esperar en el consultorio médico

El médico llevará a cabo un examen físico y hará preguntas acerca de la historia clínica y los síntomas. Se pueden ordenar exámenes para determinar la causa.

El tratamiento estará orientado al problema que causó la acumulación de grasa en primer lugar.

Nombres alternativos

Joroba de búfalo; Grasa dorsocervical

Referencias

Tan SH, Sen P, Tang M. Lipodystrophies. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2012:chap 101.

Actualizado: 11/7/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 78. Vello excesivo o indeseable en las mujeres

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

La cantidad normal de vello corporal para las mujeres varía. La mayoría de las veces, una mujer tendrá únicamente vello fino o pelusa de durazno, en los labios, el mentón, el pecho, el abdomen o la espalda. Si usted tiene vellos gruesos y oscuros en estas áreas, la afección se denomina hirsutismo. Este crecimiento de cabello es más típico de los hombres.

Causas

Las mujeres normalmente producen niveles bajos de hormonas masculinas (andrógenos). Usted puede tener crecimiento de vello indeseable si su cuerpo produce demasiado de esta hormona.

En la mayoría de los casos, la causa exacta nunca se identifica. En general, el hirsutismo es inofensivo y tiende a ser hereditario. Sin embargo, a muchas mujeres les parece molesto o incluso vergonzoso.

Una causa común de hirsutismo es el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). Las mujeres con este síndrome y otras afecciones hormonales que causan crecimiento de vello indeseable también pueden tener acné, problemas con los períodos menstruales, problema para bajar de peso y diabetes. Si estos síntomas empiezan repentinamente, usted puede tener un tumor que secreta hormonas masculinas.

Otras causas infrecuentes de crecimiento de vello indeseable son:

- Tumor o cáncer de las glándulas suprarrenales
- Tumor o cáncer de ovario
- Síndrome de Cushing

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hipertecosis (una afección en la cual los ovarios producen demasiadas hormonas masculinas)
- Uso de ciertos medicamentos como testosterona, danazol, esteroides anabólicos, glucocorticoides, ciclosporina, minoxidil, fenitoína

En muy pocas ocasiones, una mujer con hirsutismo tendrá niveles normales de hormonas masculinas, y la causa específica del crecimiento de vello indeseable no se puede identificar.

Cuidados en el hogar

El hirsutismo generalmente es un problema crónico. Hay muchas maneras de eliminar o tratar el vello indeseable. Algunos efectos del tratamiento duran más tiempo que otros.

- La pérdida de peso en mujeres con sobrepeso puede reducir el crecimiento del vello.
- Aclararse el cabello o hacerse iluminaciones pueden hacerlo menos notorio.

Las opciones temporales para la eliminación del vello abarcan:

- Afeitarse no provoca que crezca más vello, pero el vello puede lucir más grueso.
- Depilarse o arrancarse el vello con cera es bastante seguro y económico; sin embargo, puede ser doloroso y hay un riesgo de cicatrización, inflamación y oscurecimiento de la piel.
- Se puede usar químicos, pero la mayoría tiene mal olor.

Las opciones permanentes para la eliminación del vello abarcan:

La eliminación del vello con láser (electrólisis) emplea corriente eléctrica para destruir los folículos pilosos del individuo de forma perma-

nente, de manera que no vuelvan a crecer. Este método es costoso y se necesitan múltiples tratamientos. Se puede presentar inflamación, cicatrización y enrojecimiento de la piel.

La eliminación del vello con láser apunta al color oscuro (melanina) en los cabellos. Este método es mejor si se necesita tratar un área muy grande y sólo si el vello es particularmente oscuro (no funciona en vello rojo o rubio).

Cuándo contactar a un profesional médico

Consulte con el médico si:

- El vello crece rápidamente.
- Usted también tiene rasgos masculinos tales como acné, engrosamiento de la voz, incremento de la masa muscular y disminución del tamaño de las mamas.
- Le preocupa que un medicamento pueda estar empeorando el crecimiento de vello indeseable.

Lo que se puede esperar en el consultorio médico

El médico llevará a cabo un examen físico y se puede hacer un examen pélvico. Le harán preguntas acerca de la historia clínica y los síntomas como:

- ¿Otros miembros de la familia también presentan cantidades excesivas de vello?
- ¿Qué medicamentos se están tomando?
- ¿Ha tenido períodos menstruales regulares?
- ¿Está embarazada?
- ¿Presenta aumento en la masa muscular, acné o mamas de tamaño reducido?

- ¿Cuándo notó por primera vez estos síntomas?

Se pueden hacer exámenes de sangre como:

- Testosterona
- Sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHA)
- Hormona luteinizante (HL)
- Hormona foliculoestimulante (FSH)
- Prolactina
- 17-hidroxiprogesterona

Si se sospecha la existencia de un tumor, se pueden recomendar exámenes radiográficos como una tomografía computarizada o una ecografía.

Los medicamentos u otros tratamientos que el médico le puede recetar abarcan:

- Píldoras anticonceptivas. Pueden pasar varios meses hasta empezar a notar una diferencia.
- Se puede ensayar con medicamentos antiandrogénicos como espironolactona si las píldoras anticonceptivas no funcionan. Hay un riesgo de anomalías congénitas si usted queda en embarazo mientras está tomando estos medicamentos.
- Eliminación del vello usando láser o electrólisis.

Nombres alternativos

Hipertriosis; Hirsutismo; Vello excesivo en las mujeres; Vello en exceso (mujeres); Vello indeseable o excesivo en las mujeres

Referencias

Bulun SE. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 17.

Habif TP. Hair diseases. In: Habif TP, ed. Clinical Dermatology. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier; 2009:chap 24.

Actualizado: 9/13/2011

Página actualizada: 08 septiembre 2014

ARTICULO 79. Kernicterus

Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la Salud. Página Principal Sobre MedlinePlus

Es una afección neurológica poco común que ocurre en algunos recién nacidos con ictericia grave.

Causas

El kernicterus es causado por niveles muy altos de bilirrubina, un pigmento amarillo que se crea a medida que el cuerpo elimina los glóbulos rojos viejos. Los niveles altos de bilirrubina en el cuerpo pueden hacer que la piel luzca de color amarillo (ictericia).

Si los niveles de bilirrubina están muy altos o el bebé está extremadamente enfermo, la sustancia se movilizará por fuera de la sangre y se acumulará en el tejido cerebral. Esto puede llevar a complicaciones neurológicas serias, que incluyen daño en el cerebro e hipoacusia. El término "kernicterus" se refiere a la tinción amarilla causada por la bilirrubina. Esto se observa en partes del cerebro en una autopsia.

El kernicterus normalmente se desarrolla en la primera semana de vida, pero puede observarse hasta la tercera semana. Algunos recién nacidos con enfermedad hemolítica del Rh están en alto riesgo de presentar ictericia grave que puede conducir a esta afección. En raras ocasiones, el kernicterus se puede desarrollar en bebés aparentemente saludables.

Síntomas

Los síntomas dependen de la fase del kernicterus.

Fase temprana:

- Ictericia extrema• Ausencia del reflejo de sobresalto
- Alimentación o succión deficiente
- Somnolencia extrema (letargo) y bajo tono muscular (hipotonía)

Fase media:

- Llanto chillón
- Espalda arqueada con cuello muy extendido hacia atrás (tono muscular alto/hipertonía)
- Fontanela (punto blando) que protruye
- Convulsiones

Fase tardía:

- Hipoacusia de alta frecuencia
- Discapacidad intelectual
- Rigidez muscular
- Dificultades del habla
- Convulsiones
- Trastorno de movimiento

Pruebas y exámenes

Un examen de sangre mostrará un nivel de bilirrubina alto (mayor a 20 - 25 mg/dL).

Nota: los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Hable con el médico acerca del significado de los resultados específicos de su examen.

Tratamiento

El tratamiento depende de la edad del bebé (en horas) y si éste tiene cualquier factor de riesgo (como prematuridad). Puede incluir:

- Terapia con luz (fototerapia)
- Exanguinotransfusiones

Expectativas (pronóstico)

El kernicterus es una afección seria. Muchos bebés con complicaciones del sistema nervioso en etapa tardía mueren.

Posibles complicaciones

- Daño cerebral permanente
- Hipoacusia
- Muerte

Cuándo contactar a un profesional médico

Consiga ayuda médica inmediata si su bebé tiene signos de esta afección.

Prevención

El hecho de tratar la ictericia o las afecciones que lleven a ésta puede ayudar a prevenir el kernícterus. A los bebés con los primeros signos de ictericia se les deben medir los niveles de bilirrubina, dentro de un período de 24 horas. Si el nivel es alto, el bebé debe ser examinado para buscar enfermedades que involucren la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis).

Todos los recién nacidos tienen una cita de control dentro de los 2 a 3 días después de salir del hospital. Esto es muy importante para los bebés prematuros o que nacieron antes de término (más de dos a tres semanas antes de la fecha probable de parto).

Nombres alternativos

Disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND, por sus siglas en inglés); Encefalopatía bilirrubínica (EB)

Referencias

American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics*. 2010; 125: 405.

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114: 297-316.

Johnson L, Bhutani V. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Perinatology*. 2011; 35(3):101–113.

Actualizado: 5/7/2013

Página actualizada: 08 septiembre 2014

BIBLIOGRAFÍAS DE CONSULTAS.

Antúnez Baró AO, Machado Fleites Giannys, Torres González A. Tratamiento de la enfermedad de Wilson durante el embarazo. Primer caso reportado en Cuba. *Mediciego* [Internet]. 2012 [citado 31 Oct 2014]; 18 Suppl. http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_supl2_2012/casos/t-14.html

Beatson K, Khorsandi M, Grubb N. Wolff-Parkinson-White Syndrome and myocardial infarction in ventricular fibrillation arrest: a case of two one-eyed tigers. *QJMed*: [Internet]. 2013 Aug [citado 31 Ago 2014]; 106(8): 755-757. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/qjmed/106/8/755.full.pdf>

Bejarano García A, Rojas Fera M, Gata Cuadrado M, Núñez Sousa C, Ramos Lora M, Pallarés Manrique H, et al. Hemorragia digestiva secundaria a tumor del estroma gastrointestinal en dos pacientes con neurofibromatosis. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2009 Ago [citado 31 Oct 2014]; 101(8):591-592. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082009000800017&lng=es

Bernárdez-Cruz Y, Cabrera-Acea G, Rodríguez-Gandulla M, Menéndez-Cordero B. Características clínico-epidemiológicas de pacientes en edad pediátrica afectados por dermatofitosis. *Medisur* [Internet]. 2011 [citado 31 Oct 2014]; 9(6):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1858/805>

Brembilla-Perrot B, Tatar C, Suty-Selton C. Risk factors of adverse presentation as the first arrhythmia in Wolff-Parkinson-White syn-

drome. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. 2010 Sep [citado 1 Oct 2014]; 33(9): 1074-1081. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20487358>

Cis-Spoturno A, Valenzuela-Candelario L, López-Zea M, Beas-Jiménez J. Preexcitación ventricular: dificultad en el tratamiento de un caso de Wolff-Parkinson-White en un deportista. *Rev Andal Med Deporte* [Internet]. 2014 Jun [citado 31 Oct 2014]; 7(2):90-93. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=17&sid=4e586311-b84c-4cb3-97fa-3013b9f60b40%40sessionmgr113&hid=102>

Clark Feoktistova Y, Collazo Mesa T, Ruenes C, García Bacallao EF, Robaina Jiménez Z, Fragoso Arbelo T. Análisis molecular del exón 2 del gen *atp7b* en pacientes cubanos con la enfermedad de Wilson. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2011 Sep [citado 31 Oct 2014]; 10(3): 281-286. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2011000300004&lng=es

Elvin Gul E, Soylyu A, Nikus KC. Wolff-Parkinson-White syndrome and acute pulmonary embolism: a case report. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. 2012 Jul [citado 1 Oct 2014]; 17(3):283-285. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22816549>

Ezenwa AO. Prevalence of rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome) in metal miners. *CMA Journal* [Internet]. 1979 Jun [citado 1 Oct 2014]; 120(12): 1492. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1704198/pdf/canmedaj01448-0024.pdf>

Fernández Romero T, Clapés Hernández S, Suárez Román G, Casanueva Calero K, Armas Castillo DI, Tormo MC, et al. Marcadores de estrés oxidativo en embarazadas diabéticas. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2010 Dic [citado 31 Oct 2014]; 29(4):417-427. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=62288218&lang=es&site=ehost-live>

Gámez Rodríguez O, Correa Sánchez MG, Rodríguez Montalván M, Miyares Duvergel AG, Romero Calzado D. Neurofibromatosis de tipo 1 en un adulto joven. MEDISAN [Internet]. 2014 Abr [citado 31 Oct 2014]; 18(4):582-587. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000400018&lng=es

García-Segui A., Gascón M. Tumor del estroma gastrointestinal en la vejiga urinaria. Actas Urol Esp [Internet]. 2011 Feb [citado 31 Oct 2014]; 35(2): 124-125. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062011000200014&lng=es

Ghosh S, Chaudhuri S, Jain V. LEOPARD syndrome with Wolff-Parkinson-White syndrome on electrocardiography. Indian Journal Dermatol Venereol Leprol [Internet]. 2013 Nov [citado 13 Oct 2014]; 79(6): 821-824. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=36d6ea62-1673-40d6-953b-ab626e4938d7%40sessionmgr4001&vid=0&hid=4112>

Greaves IA. Rheumatoid "pneumoconiosis" (Caplan's syndrome) in an asbestos worker: a 17 years' follow-up. Thorax [Internet]. 1979 Jun [citado 1 Oct 2014]; 34(3): 404-405. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC471084/pdf/thorax00165-0118.pdf>

Hasdemir H, Alper A, Güvenç T, Arslan Y, Aksu H, Poyraz E, et al. Coexistent Brugada syndrome and Wolff-Parkinson-White syndrome: what is the first clinical presentation? Pacing Clin Electrophysiol [Internet]. 2011 Jun [citado 1 Oct 2014]; 34(6):760-763. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coexistent+Brugada+syndrome+and+Wolff-Parkinson->

[White+syndrome%3A+what+is+the+first+clinical+presentation%3F](#)

Hermosura T, Bradshaw W. Wolff-Parkinson-White syndrome in infants. Neonatal Network: NN [Internet]. 2010 Jul [citado 1 Oct 2014]; 29(4):215-223. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=72ff94f7-356c-4b26-9933-e45401b81c02%40sessionmgr114&hid=102>

Hernández León L, Hernández León O, Vara Cuesta OL, Sánchez Monterrey IA, Sarmiento Portal Y, Crespo Campo A. Trombosis del seno sagital en un neonato. Revista Cubana de Pediatría [Internet]. 2012 Oct [citado 31 Oct 2014]; 84(4): 412-420. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v84n4/ped114212.pdf>

Holman A. The Wolff-Parkinson-White syndrome: a very long follow-up. The American Journal of Cardiology [Internet]. 2014, [citado 1 Oct 2014]; 113(10):1751-1752. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=9&sid=75a4cc12-70e1-478b-a436-1cf1d722f774%40sessionmgr4002&hid=4114>

Iturralde Torres P. La anomalía de Ebstein asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White. Archivos de Cardiología de México [Internet]. 2007 Abr [citado 31 Oct 2014];(2 Supl 37):7737-39. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=30&sid=4e586311-b84c-4cb3-97fa-3013b9f60b40%40sessionmgr113&hid=102>

Iturralde-Torres P, Márquez M. Contributions of the Instituto Nacional de Cardiología in the diagnosis and treatment of the Wolff-Parkinson-White syndrome. Archi Cardiol Méx [Internet]. 2010 Oct [citado 31 Oct 2014]; 80(4):329-337. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=15&sid=4e586311-b84c-4cb3-97fa-3013b9f60b40%40sessionmgr113&hid=102>

Kibadi K, Boelaert M, Kayinua M, Minuku JB, Muyembe-Tamfum JJ,

Portaels F, Lefèvre P, et al. Therapeutic itineraries of patients with ulcerated forms of Mycobacterium ulcerans (Buruli ulcer) disease in a rural health zone in the Democratic Republic of Congo. Tropical Medicine and International Health [Internet]. 2009 Sep [citado 31 Oct 2014]; 14(9):1110-1116. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=5b7bbbd7-55fd-4f74-bc3a-83979cf64426%40sessionmgr4003&hid=4201>

Ledo-Rodríguez A, Ulla-Rocha JL, Baltar-Arias R, Vázquez-Rodríguez S., Díaz-Saa W, González-Carrera V, et al. Endoscopic resection of rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST) using band ligation. Rev. esp. enferm. dig [Internet]. 2009 Dic [citado 31 Oct]; 101(12): 870-871. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082009001200007&lng=es

Li CH, Hu YF, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Ta-Chuan T, et al. The impact of age on the electrophysiological characteristics and different arrhythmia patterns in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2011 Mar [citado 1 Oct 2014]; 22(3): 274-279. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+impact+of+age+on+the+electrophysiological+characteristics+and+different+arrhythmia+patterns+in+patients+with+Wolff-Parkinson-White+syndrome>

Limongi Papaterra JC. Wilson's disease. Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet]. 2013 Ago [citado 31 Oct 2014]; 71(8):501-502. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/anp/v71n8/0004-282X-anp-71-08-0501.pdf>

Liu R, Chang Q. Wolff-Parkinson-White syndrome "cured" by myocardial infarction. CMAJ [Internet]. 2014 May [citado 1 Oct 2014]; 186(8): E297. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

<PMC4016096/pdf/186e297.pdf>

Lippmann M, Eckert HL, Hahon N, Morgan WK. Circulating Antinuclear and Rheumatoid Factors in Coal Miners A Prevalence Study in Pennsylvania and West Virginia. Ann Intern Med [Internet]. 1973 Dic [citado 1 Oct 2014]; 79(6):807-11. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25.09Circulating+Antinuclear+and+Rheumatoid+Factors+in+Coal++Miners+A+Prevalence+Study+in+Pennsylvania+and+West+Virginia>

López MF, Grilli D, Degarbo S, Arenas G, Telechea A. Frecuencia de dermatofitos en una muestra de felinos del área urbana del Gran Mendoza, Argentina. Rev Iberoam Micol [Internet]. 2012 Oct [citado Oct 2014]; 29(4):238-240. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=0628e25e-d087-4e3a-86e2-248efa6cc688%40sessionmgr4005&vid=0&hid=4107>

Manucha W. Papel de las mitocondrias y el estrés oxidativo en el proceso inflamatorio renal. Medicina (Buenos Aires) [Internet]. 2014 May [citado 31 Oct 2014]; 74(3):254-258. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=2a8d34ef-db5e-4d39-b88c-6547db0fdbfd%40sessionmgr115&vid=0&hid=106>

Mills K, Anderson J, Levy P, Cole F, Silva J, Shinawi M, et al. Duplication of 20p12.3 associated with familial Wolff-Parkinson-White syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2013Jan [citado 1 Oct 2014]; 161A (1):137-144. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Duplication+of+20p12.3+associated+with+familial+Wolff->

Parkinson-White+syndrome

Mizumaki K, Nishida K, Iwamoto J, Nakatani Y, Yamaguchi Y, Fujiki A, et al. Early repolarization in Wolff-Parkinson-White syndrome: prevalence and clinical significance. *Europace* [Internet]. 2011 Aug [citado 1 Oct 2014]; 13(8):1195-1200. Disponible en: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/13/8/1195.full.pdf>

Monaga-Castillo M, de León-Ojeda N, Alonso-Jiménez E, Pampín-Delgado Y, Campos-Hernández D, Herrera-Vallejera D. Leucodistrofia metacromática neonatal: primer caso reportado en Cuba. *Archivos de 31.Medicina* [Internet]. 2008 May [citado 21 Ene 2015]; 4(3):1-4. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=44aa3ea7-321d-4126-993e-aac4a0e7b339%40sessionmgr113&vid=0&hid=102>

Najah M, Mohamed Youssef S, Mohamed Yahia H, Afef S, Awate J, Saber H, et al. Molecular characterization of Tunisian families with abetalipoproteinemia and identification of a novel mutation in *MTTP* gene. *Diagnostic Pathology* [Internet]. 2013 [citado 31 Oct 2014]; 8:54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632489/pdf/1746-1596-8-54.pdf>

Octavio-Aguilar P, Ramos-Frías J. Aplicación de la genética de poblaciones en el ámbito de la medicina. *Biomédica*. [Internet]. 2014 Jun [citado 31 Oct 2014]; 34(2):171-179. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=57a95e0a-2d84-4727-91d3-a88b740871dd%40sessionmgr4002&vid=0&hid=4107>

Ortigoza-Escobar J, Serrano M, Molero M, Oyarzabal A, Rebollo M,

Pérez-Dueñas B, et al. Thiamine transporter-2 deficiency: outcome and treatment monitoring. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* [Internet]. 2014 Jul [citado 31 Oct 2014]; 9(1):1-21. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=14&sid=4ed5e869-1739-49ab-96e4-758ecd86ed80%40sessionmgr198&hid=106>

Parada H, Veríssimo C, Brandao J, Nunes B, Boavida J, Sabino R, et al. Dermatomycosis in lower limbs of diabetic patients followed by podiatry consultation. *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2013 Abr [citado 31 Oct 2014]; 30(2):103-108. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=c6b5ec38-f8b1-4211-a9ab-a7bdb66fc6b4%40sessionmgr4003&hid=4201>

Perera García Y, Robert Jay M. Morbilidad de enfermedades dermatológicas en Bikenibeu Este, Timor Leste. *Rev inf cient* [Internet]. 2012 [citado 31 Oct]; 75(3):[aprox. 7 p.]. http://www.gtm.sld.cu/sitios/cpicm/contenido/ric/textos/Vol_75_No.3/morbilidad_enfermedades_dermatologicas_tc.pdf

Rausch CM, Schaffer M, Collins KK. Ventricular ectopy following successful cryoablation for Wolff-Parkinson-White syndrome in the right posterior septum: a case report. *Congenit Heart Dis* [Internet]. 2010 Nov [citado 1 Oct 2014]; 5(6): 614-619. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ventricular+ectopy+following+successful+cryoablation+for+Wolff-Parkinson-White+syndrome+in+the+right+posterior+septum%3A+a+case+report.+Congenital+Heart+Disease>

Romero Rojas AE, Mesa Botero OA, Melo Uribe MA, Chinchilla Olaya SI, Barajas Solano PA. Tumor del estroma gastrointestinal gástrico con metástasis inusual al cráneo. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2011 Dic [citado 31 Oct]; 26(4):311-315. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/>

scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572011000400011&lng=en

Sánchez-Garrido A, Martín-Arribas MI, Prieto-Bermejo AB, Piñero-Pérez C, Rodríguez-Pérez A. Gastrointestinal stromal tumor associated with a different malignant neoplasia. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2013 Feb [citado 31 Oct 2014]; 105(2):118-119. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082013000200015&lng=es

Sánchez Macías LR, Zacarías Chaljub MC, García Retana PP. Tiña negra palmar. Presentación de un paciente. *Medicentro* 2012 [Internet]. 2012 [citado 31 Oct 2014]; 16(2): [aprox. 5 p.]. <http://medicentro.vcl.sld.cu/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202012/v16n2a12/ti%C3%B1a29OKRevisado.htm>

Sánchez-Yagüe A, Sánchez-Cantos AM. Endoscopic resection of rectal gastrointestinal stromal tumor using band ligation: an adequate technique? *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2010 Mar [citado 31 Oct 2014]; 102(3):220-220. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082010000300013&lng=es

Scharf C, Dang L. Epicardial Wolff-Parkinson-White ablation. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Sep [citado 1 Oct 2014]; 34(35): 2738. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=cf9ebe89-152a-463c-9b8f-6298db82f86f%40sessionmgr4004&vid=0&hid=4112>

Schmitt de Bem R, Araujo Muzzillo D, Mitiko Deguti M, Reis Barbosa E, César Werneck L, Ghizoni Teive HA. Wilson's disease in southern Brazil: a 40-year follow-up study. *Clinics* [Internet]. 2011 [citado 31

Oct 2014]; 66(3):411-416. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011000300008&lng=en

Sosa E, Castelló J, Bacete V, Arcos R, Peñas J. Alteraciones del pelo como signo de enfermedad mitocondrial. *Acta Pediátr Esp* [Internet]. 2012 Jan [citado Oct 31 Oct 2014]; 70(1):8-10. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=11&sid=4ed5e869-1739-49ab-96e4-758ecd86ed80%40sessionmgr198&hid=106>

Svensden JH, Dagres N, Dobreanu D, Bongiorni MG, Marinskis G, Blomström-Lundqvist, et al. Current strategy for treatment of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and asymptomatic preexcitation in Europe: European Heart Rhythm Association survey. *Europace*: [Internet]. 2013 May [citado 1 oct 2014]; 15(5): 750-753. Disponible en: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/15/5/750.full.pdf>

Thiago Cardoso V, Caramelli P, Teixeira Lúcio A. Long-term mood disorder antedating the diagnosis of Wilson's disease. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 2011 Mar [citado 31 Oct 2014]; 33(1):101-102. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462011000100021&lng=en

Toni L, Blaufox AD. Transesophageal evaluation of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. 2012 May [citado 1 Oct 2014]; 35(5):519-523. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360708>

Torres P. [Wolff-Parkinson-White syndrome in Ebstein's anomaly]. *Archivos De Cardiología De México* [serial on the Internet]. (2007,

Apr), [cited October 31, 2014]; 77 Suppl 2:S2-37-S2-39. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=e4fff14c-6196-4331-af63-39e21b3678fd%40sessionmgr114&vid=0&hid=10>

49. Truffa Kleine R, Mendes R, Pugliese R, Miura I, Danesi V, Porta G. Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. Clinics [Internet]. 2012 [citado 31 Oct 2014]; 67(3):231-235. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322012000300005&lng=en.322011000300008&lng=en

Valero-Liñán AS, Cascales-Sánchez P, Prat-Calero A, Rueda-Martínez JL, González-Masiá JA, García-Blázquez E, et al. Mesenteric gastrointestinal stromal tumor. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2010 Mar [citado 31 Oct]; 102(3):218-219. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082010000300012&lng=es

Vargas Delaunoy F. Cistitis intersticial y cistopatías crónicas (síndrome uretral, vejiga irritable o uretrotrigonitis crónica). Medwave [Internet]. 2001 Oct [citado 31 Oct]; 1(10):e2298. Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/cistitis/2298>

Veloor H, Lokhandwala Y. A 2-year-old child with coronary sinus diverticulum and Wolff-Parkinson-White syndrome. Cardiology In The Young [Internet]. 2013 Abr [citado 1 Oct 1 2014]; 23(2): 274-276. Disponible en: [http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=c7804e4d-7d7d-4ed6-b7f1-c5713b108283%](http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=c7804e4d-7d7d-4ed6-b7f1-c5713b108283%40sessionmgr4002&vid=0&hid=4112)

[40sessionmgr4002&vid=0&hid=4112](http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=c7804e4d-7d7d-4ed6-b7f1-c5713b108283%40sessionmgr4002&vid=0&hid=4112)

Villanueva J, Zapata K, Cárdenas ML. Neoscytalidium dimidiatum: moho no dermatofito emergente en onicomycosis y dermatomycosis, presentación de dos casos. Rev Asoc Colomb Dermatol [Internet]. 2011 Dic [citado Oct 2014]; 19(4):337-340. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=9&sid=2edc9cdb-f89a-475e-b2b3-46fcf9d4a9c2%40sessionmgr4004&hid=4107>

Villegas-Castrejón H, Hernández-Pérez A, Peralta S, Vázquez-Escamilla J, Reyes-Marín B. Diagnóstico de leucodistrofia de Krabbe por microscopia electrónica de transmisión. Informe de un paciente. Cir Ciruj [Internet]. 2006 Nov [citado 31 Oct 2014]; 74(6):477-481. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=8&sid=4e586311-b84c-4cb3-97fa-3013b9f60b40%40sessionmgr113&hid=102>

Wackel P, Beerman L, Arora G. Wolff-Parkinson-White syndrome and adenosine response in pediatric patients. Pacing And Clinical Electrophysiology: PACE [Internet]. 2013 Abr [citado 1 oct 2014]; 36(4): 491-496. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=4001f981-2f34-4fc6-9276-49c22b08d185%40sessionmgr4004&vid=0&hid=4112>

Wackel P, Irving C, Webber S, Beerman L, Arora G. Risk stratification in Wolff-Parkinson-White syndrome: the correlation between noninvasive and invasive testing in pediatric patients. Pacing Clin Electrophysiol [Internet]. 2012 Dic [citado 1 Oct 2014]; 35(12): 1451-1457. Disponible en: [http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Risk+stratification+in+Wolff-Parkinson-White+syndrome%](http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Risk+stratification+in+Wolff-Parkinson-White+syndrome%40sessionmgr4004&vid=0&hid=4112)

3A+the+correlation+between+noninvasive+and+invasive+testing+in+p
ediatric+patients

57.Wren C, Vogel M, Lord S, Abrams D, Bourke J, Rees P, et al. Accuracy of algorithms to predict accessory pathway location in children with Wolff-Parkinson-White syndrome. [Internet]. 2012 Feb [citado 2014]; 98(3): 202-206. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917661>

Wissner E, Ouyang F, Kuck KH. Examining the causes of ablation failure in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Europace [Internet]. 2010 Jun [citado 1 Oct 2014]; 12(6): 772-773.Disponible en: <http://europace.oxfordjournals.org/content/europace/12/6/772.full.pdf>

Yalin K, Golcuk E, Bilge A, Umman S, Adalet K. Successful stenting of a left main coronary artery occlusion as a complication of RF ablation for Wolff-Parkinson-White syndrome. Pacing Clin Electrophysiol [Internet]. 2012 Feb [citado 1 Oct 2014]; 35(2): e43-6. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Successful+stenting+of+a+left+main+coronary+artery+occlusion+as+a+complication+of+RF+ablation+for+Wolff-Parkinson-White+syndrome>

Yildiz B, Alihanoglu Y, Kilic I, Evrengul H. Left lateral free wall pathway ablation complicated by plaque rupture and acute occlusion of the left anterior descending coronary artery. Acta Cardiologica [Internet]. 2014 June [citado 10 oct 2014]; 69(3):334-337. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=fd89f8e8-5261-4632-8d3e-f75ee2bad08f%40sessionmgr4002&vid=0&hid=4112>

Zaldívar Vaillant T, Garófalo Gómez N, Vargas Díaz J, Rojas Massipe E, Novoa López L, Bremúdez Linares V, et al. Frecuencia de algunas enfermedades genéticas en Neuropediatría. Revista Cubana De Pediatría [Internet]. 2012 Oct [citado 31 Oct 2014]; 84(4):367-374. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=20&sid=4e586311-b84c-4cb3-97fa-3013b9f60b40%40sessionmgr113&hid=102>

Zubieta-Ruiz B, Sánchez-Márquez P, Castillo-Cruz R. Enfermedades genéticas y defectos al nacimiento. Impacto en la morbilidad y mortalidad pediátrica. Acta Pediatr Mex [Internet]. 2009 Jul [citado 31 Oct 2014]; 30(4):220-225.Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=22&sid=4e586311-b84c-4cb3-97fa-3013b9f60b40%40sessionmgr113&hid=102>